

GUÍA DE INSULINIZACIÓN CON TOUJEO[®], APIDRA[®] Y LANTUS[®]



Toujeo[®] SoloSTAR[®]
insulina glargina 300 U/ml



APIDRA[®] SoloSTAR[®]
insulina glulisina



Toujeo[®] DoubleStar[®]
insulina glargina 300 U/ml



LANTUS[®] SoloSTAR[®]
insulina glargina

sanofi

MAT-ES-2004120 v2 Febrero 2023

PERFIL DE ACCIÓN

DM 1

DM 2

CAMBIOS DE TRATAMIENTO

DISPOSITIVOS

BENEFICIOS DE TOUJEO[®] Y APIDRA[®]

TABLAS COMPARATIVAS DE INSULINAS

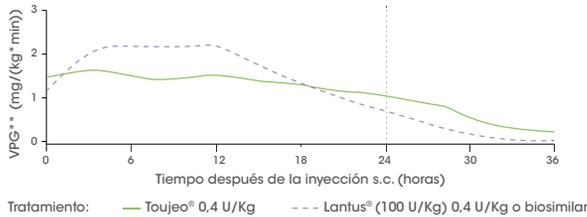
PACIENTE MAYOR

PERFIL DE ACCIÓN

INSULINA TOUJEO®*

- Análogo de insulina basal de segunda generación^{1,4}
- Perfil de actividad más estable y prolongado que Lantus®^{1,2}
- Efecto mantenido durante más de 24 h (hasta 36 h)^{1,2}

Perfil de la actividad en pacientes con DM1^{1,2}

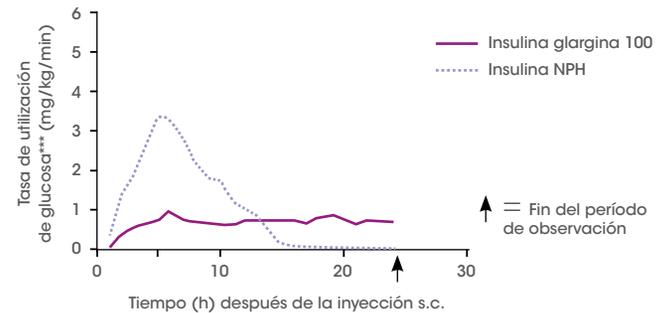


Extraída de Becker *et al.*, 2014²

INSULINA LANTUS®

- Análogo de insulina basal de primera generación^{4,5}
- Perfil de acción suave y sin pico, comparado con insulina NPH, con una duración de alrededor de 20-24h⁵

Perfil de la actividad en pacientes con DM1⁵

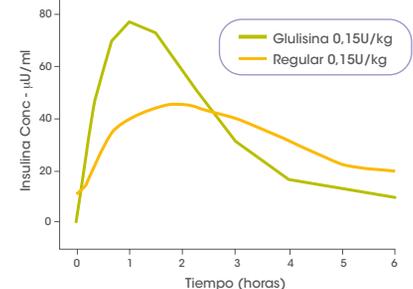


Extraída de ficha técnica Lantus®⁵

INSULINA APIDRA®*

- Análogo de insulina de acción rápida⁶
- Inicio de acción: 10 a 20 minutos⁶
- Pico de acción: 2 veces más alto que IRH⁶
- Duración de acción: más corta que IRH (aprox. 2 horas)⁶

Perfil de la actividad en pacientes con insulina glulisina e insulina regular⁷



Adaptada de Becker *et al.*, 2009⁷

SC: Subcutánea. IRH: Insulina Regular Humana.

* Tratamiento en pacientes a partir de 2 años.⁵

* Tratamiento en pacientes a partir de 6 años.¹

** VPG: velocidad de perfusión de glucosa: se refiere a la cantidad de glucosa perfundida para mantener unos niveles de glucosa plasmática constantes (valores medios por hora). El periodo de observación finalizó a las 36 horas.

*** Determinada como la cantidad de glucosa perfundida para mantener niveles plasmáticos de glucosa constantes (valores medios horarios).

DM1

RECOMENDACIONES EN PACIENTES CON DM1

**Dosis de insulina diaria total:⁸
0,4-1,0 UI/kg/día**

RECOMENDACIONES TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA PACIENTES DM1:⁸

- La mayoría de pacientes deben ser tratados con múltiples dosis de inyección de insulina prandial e insulina basal, o terapia de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).
- La mayoría de pacientes deben usar análogos de insulina de acción rápida para reducir el riesgo de hipoglucemias.
- Los pacientes deben recibir formación para igualar las dosis de insulina prandial a la ingesta de carbohidratos, a los niveles de glucosa en sangre antes de las comidas y a la actividad física prevista.

TERAPIA DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA (ISCI o BOMBAS DE INSULINA) EN ADULTOS⁹

Los adultos, niños y adolescentes con DM1 pueden beneficiarse de la terapia continua con bomba de insulina si son capaces de manejar el dispositivo adecuadamente.

* Tratamiento en pacientes a partir de 6 años.¹

Toujeo®



Una vez al día, preferiblemente a la misma hora todos los días, con una ventana de flexibilidad de ± 3 h¹

INICIO Ajuste individualizado de la dosis según la práctica clínica habitual

El cambio puede hacerse unidad a unidad. Pueden ser necesarias dosis más altas de Toujeo®

CAMBIAR DE INSULINA BASAL A TOUJEO®

Insulina basal 1 vez al día:
conversión de unidades

1:1

Insulina basal 2 veces/día:

80%

de la dosis total diaria de insulina basal que se ha interrumpido



Apidra®



1 vez/ingesta.¹¹⁰ Apidra® se puede administrar hasta 15 minutos antes de la comida o hasta 20 minutos después.

INICIO Ajuste individualizado de la dosis según la práctica clínica habitual

OPTIMIZACIÓN

1 UI adicional cada 50 mg/dl por encima del objetivo de glucemia¹¹

Dosis suplementaria a la dosis habitual para corregir la hiperglucemia¹¹

¹ Para limitar la hiperglucemia después de la ingesta.

Indicación en pediatría¹

Toujeo®



Iniciar Toujeo®¹:

En pacientes con DM1



Ajuste individualizado de la dosis¹

**Según
práctica clínica
habitual**

En pacientes con DM2



Ajuste individualizado de la dosis¹

La dosis inicial:

0,2 U/kg

Cambiar a Toujeo®¹:



Cambio de Lantus® a Toujeo®¹

Conversión unidades

1:1

Pueden ser necesarias dosis más altas de Toujeo®



Cambiar de insulina basal a Toujeo®^{1†}

Insulina basal

1 vez/día:

Conversión unidades

1:1

Insulina basal

2 veces/día:

80%

de la dosis total diaria de insulina basal que se ha interrumpido

Ahora para sus pacientes con diabetes mellitus a partir de los **6 años***¹

PAUTAS DE INSULINA EN DM1^{5,12}

- **> 6 años y adolescentes:** utilizar una dosis de insulina basal antes de la cena + insulina de acción rápida antes de cada ingesta*
- **De 2 a 6 años:** utilizar una dosis de insulina basal en desayuno o comida + insulina de acción rápida antes de cada ingesta

Guía de dosis cuando se usa la pauta de MDI:

- Fase de remisión: < 0,5 UI/kg/día
- En prepuberales (fuera de la fase de remisión parcial): 0,7-1,0 UI/kg/día
- En pubertad: > 1 UI/kg/día
- Después de la pubertad las necesidades de insulina disminuyen hasta 0,75 a 0,9 UI/kg/día**

MDI: múltiples dosis de insulina.

* Adolescente con fenómeno del alba (tendencia a hiperglucemia a partir de las 5:00 h) con frecuencia necesita análogo de acción rápida hacia las 5:00 h para obtener unos niveles adecuados de glucemia al levantarse.

** Este hecho debe tenerse en cuenta y disminuir la dosis de insulina para evitar la sobreinsulinización y el sobrepeso.

† Al cambiar de insulina basal a Toujeo, la reducción de la dosis de insulina basal y en el bolo se debe considerar de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

PERFIL
DE ACCIÓN

DM 1

DM 2

CAMBIOS DE
TRATAMIENTO

DISPOSITIVOS

BENEFICIOS
DE TOUJEO®
Y APIDRA®

TABLAS
COMPARATIVAS
DE INSULINAS

PACIENTE
MAYOR

Recomendaciones en el tratamiento de la DM1

Objetivos de control (Monitorización continua de glucosa)

ADA 2022¹³

Recomendaciones de control glucémico en adultos¹³

HbA _{1c}	< 7,0 %*
Glucemia preprandial	80-130 mg/dl* (4,4-7,2 mmol/l)
Pico de glucemia posprandial†	< 180 mg/dl* (10,0 mmol/l)

* Pueden ser apropiados unos objetivos glucémicos más o menos estrictos en pacientes individuales

- Los objetivos deben individualizarse basándose en:
 - Duración de la diabetes
 - Edad/esperanza de vida
 - Comorbilidades
 - Enfermedad CV conocida o complicaciones microvasculares avanzadas
 - Hipoglucemias inadvertidas
 - Consideraciones individuales de los pacientes
- Se puede actuar sobre la glucemia posprandial si los objetivos de HbA_{1c} no se alcanzan a pesar de conseguir los objetivos de glucemia preprandial

Correlación entre HbA_{1c} y nivel medio de glucemia¹³

HbA _{1c} (%)	Glucemia promedio mg/dl
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

Estimación basada en datos de ADAG de, aproximadamente, 2.700 glucemias durante 3 meses por medida de HbA_{1c}, en 507 adultos con diabetes DM1 y DM2 y sin diabetes. Correlación entre HbA_{1c} y media de glucosa: 0,92

Extraída de Standards of Medical Care in Diabetes 2021¹³



† 1-2 horas tras el inicio de la comida, generalmente cuando se dan los niveles pico en pacientes con diabetes.

Extraída de Standards of Medical Care in Diabetes 2021¹³

Recomendaciones en el tratamiento de la DM1

Objetivos de control (Monitorización continua de glucosa)

ADA 2022¹³

Recomendaciones de tiempo en rangos

14 días % Tiempo de sensor	
Rangos de Glucosa	Niveles [% de lectos (Tiempo /Día)]
70-180 mg/dL	Mayor que 70% (16h 48 min)
Inferior a 70 mg/dL	Menor que 4% (58 min)
Inferior a 54 mg/dL	Menor que 1% (14 min)
Superior a 180 mg/dL	Menor que 25% (6h)
Superior a 250 mg/dL	Menor que 5% (1h 12min)

Cada 5% de incremento en rango de tiempo (70-180 mg/dL) es clínicamente beneficioso.

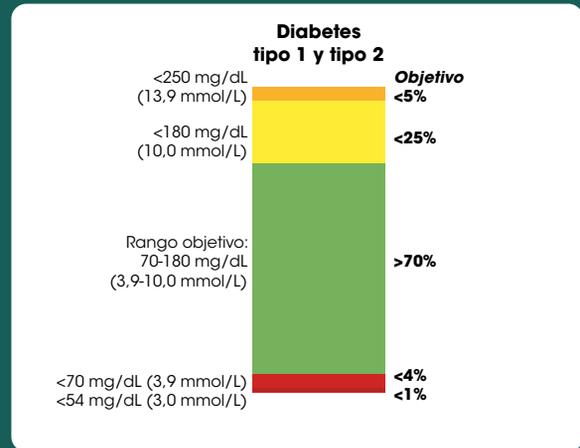
Otras medidas incluidas en el perfil ambulatorio de glucosa (AGP)

Glucosa Promedio

Indicador de Gestión de Glucosa (GMI)

Variabilidad glucémica: definido como porcentaje de coeficiente de variación (%CV); Objetivo ≤ 36%

Tiempo en rangos



Extraída de Standards of Medical Care in Diabetes 2021¹³



Extraída de Standards of Medical Care in Diabetes 2021¹³

DM2

Consenso ADA/EASD en pacientes con DM2^{14,15}

Cuando se requiera insulinar al paciente con DM2, debe tenerse en cuenta que los regímenes terapéuticos deberían incluir **insulina basal** antes de evolucionar a una estrategia con insulina más compleja

Iniciar con una única inyección de insulina basal

ESTRATEGIA
MÁS
CONVENIENTE

ANALIZAR HbA_{1c}
CADA 3 MESES

Cuando los niveles de HbA_{1c} permanecen por encima del objetivo a pesar de titular la insulina basal adecuadamente o la dosis basal es >0,7-1,0 U/Kg o la GA está en objetivo

Añadir insulina prandial

GA: glucemia en ayunas. GB: Glucemia basal.

Inicio Toujeo®

Dosis inicial
recomendada de Toujeo®

0,2
U/kg*1



1 vez/día preferiblemente a la misma hora todos los días, con una ventana de flexibilidad de ± 3 h¹

Algoritmo de ajuste de dosis de Toujeo® en pacientes con ADOs

Ajuste de dosis hasta el objetivo

+2-4 U

1-2 veces/semana

Hasta alcanzar el objetivo de GA¹⁶

-2 U

Cuando 2 - 3 días consecutivos

la GA es menor de un límite preestablecido (en general 70-90 mg/dl)¹⁶

-4 U

o 10% de la dosis de insulina basal en hipoglucemias (<70mg/dl)¹⁶

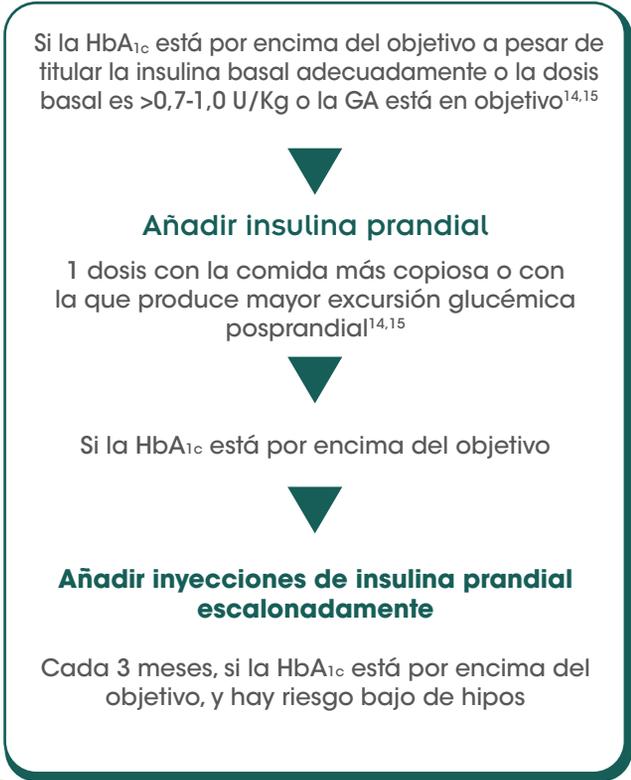
Cambio de Gla-100 a Toujeo®

1:1

El cambio puede hacerse unidad a unidad**
Hay veces que se puede requerir un 10-18% más de dosis.

* Seguida de ajustes individualizados de la dosis. ** Pueden ser necesarias dosis más altas de Toujeo®¹

Implementación de la estrategia **Basal Plus**^{14,15}



Dosis inicial de insulina prandial y ajustes^{14,15}

Inicio prandial y titulación prandial ADA/EASD	
Métodos	Dosis inicial
Dosis inicial fija	4 U
Basada en la dosis previa de insulina basal	10% de la dosis de insulina basal
Si la HbA _{1c} < 64 mmol/mol (8%)	Disminuir el total de la dosis 4 U al día o 10% de la dosis basal
Titulación de la insulina prandial (2 veces por semana)	
Métodos	Recomendaciones
En incrementos fijos	Aumentar + 1-2 U
Basado en la dosis previa de insulina prandial	Aumentar 10-15%
Si ocurre hipoglucemia sin una razón clara	Disminuir 10 - 20%





Toujeo®* + Apidra®

Terapia Basal-Bolos

Pacientes DM2
Dosis diaria total

1-2
U/kg/día*11



Optimizar la dosis
de Toujeo®13

+2-4 U

Ajustar la dosis de Apidra®
a criterio del médico**6

Ver cómo ajustar en la tabla de la derecha

* Ejemplo en pacientes con DM2 cuando se hacen insulino-dependientes. Usar dosis más bajas en la práctica clínica es una barrera común al control efectivo de la diabetes.

** La dosis de Apidra® debe ser ajustada de forma individual.

Optimización Apidra® en DM2 con terapia Basal-Bolos

Algoritmo simple de ajuste de dosis
con Apidra®, basado en las glucemias
antes de comer, cenar y acostarse¹⁷

Dosis a la hora de la comida	Patrón de glucemia en las comidas por debajo del objetivo*	Patrón de glucemia en las comidas por encima del objetivo†
≤ 10 U	Disminución de 1 U	Incremento de 1 U
11-19 U	Disminución de 2 U	Incremento de 2 U
≥ 20 U	Disminución de 3 U	Incremento de 3 U

Extraída de Bergenstal *et al.*, 2008¹⁷

Objetivo glucemia preprandial
comida-cena <100 mg/dl
y <130 mg/dl antes de acostarse^{‡13}

* Si más de la mitad de las glucemias antes de comer, cenar y acostarse durante la semana han estado por debajo del objetivo.

† Si más de la mitad de las glucemias antes de comer, cenar y acostarse durante la semana han estado por encima del objetivo.

‡ Dosis de glargina U300 titulada semanalmente según la GA media de los 3 últimos días.

Cambio de otras insulinas a **Toujeo®**¹

Cambio de **Gla-100** a **Toujeo®**

1:1

El cambio puede hacerse
unidad a unidad.*

Cambio de **Detemir** a **Toujeo®**

1 inyección/día Detemir
DOSIS Detemir = 1 inyección/día Toujeo®
DOSIS Toujeo®

2 inyecciones/día Detemir
DOSIS Detemir = 1 inyección/día Toujeo®
80% de la dosis total
diaria de insulina basal
que se ha interrumpido

Cambio de **NPH** a **Toujeo®**

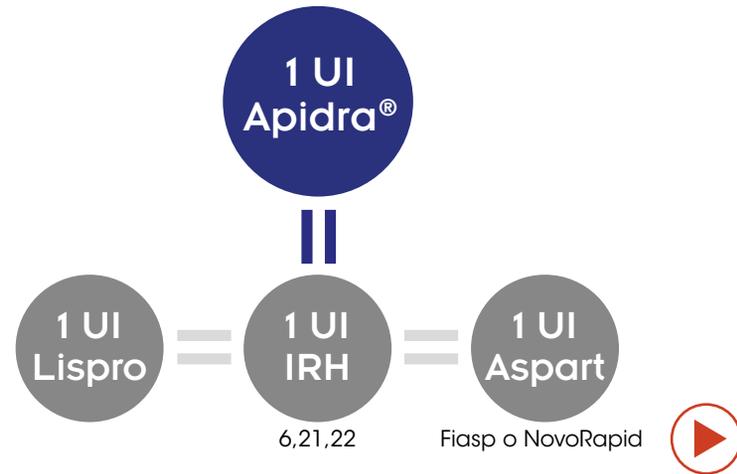
1 inyección/día NPH
DOSIS NPH = 1 inyección/día Toujeo®
DOSIS Toujeo®

2 inyecciones/día NPH
DOSIS NPH = 1 inyección/día Toujeo®
80% de la dosis total
diaria de insulina basal
que se ha interrumpido

IRH = insulina regular humana.

*Pueden ser necesarias dosis más altas de Toujeo®¹

Cambio de IRH/Aspart/Lispro a **Apidra®**¹⁸⁻²⁰



Cambio de premezclas a Basal-Bolo en DM1²³ y DM2²⁴

1 inyección
de insulina
premezclada



Dosis de
Toujeo[®]



Dosis del componente basal
de las premezclas*

≥ 2 inyecciones
de premezclas



Dosis de
Toujeo[®]



80% de la dosis total diaria de insulina
basal que se ha interrumpido*



*DM1: Iniciar insulina prandial rápida según el régimen prandial previo. Dosis a criterio del investigador para cubrir las comidas adecuadamente.²⁰ DM2: Se puede añadir tratamiento prandial en este momento y titularlo a criterio del investigador. Esto incluye ADO o insulina rápida o regular, administrada 1, 2 o 3 veces al día.²³

Ahora Toujeo® está disponible en dos opciones de pluma para adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente¹



- Características compartidas:¹**
- Tamaño de la pluma
 - Tiempo de presión de 5 segundos
 - Vida útil de 6 semanas
 - Misma plataforma técnica

DISPOSITIVOS



Insulina glargina 300 U/ml



Administración **una vez al día**, preferiblemente a la misma hora, con una ventana de **flexibilidad +/- 3h¹**



Perfil más estable y prolongado vs. Gla-100², independientemente de la hora de inyección²⁵



Eficacia y seguridad en pacientes con DM2²⁶⁻²⁸, también en **poblaciones especiales**, vs. Gla-100²⁹⁻³⁰



Eficacia y seguridad en **pacientes hospitalizados**, durante la hospitalización vs. Gla-100 y **al alta**^{31,32}



Menor tasa de hipoglucemia en la fase de titulación, con un control glucémico y tasa de hipoglucemia comparables durante el período completo del estudio, vs. **insulina degludec**³³



Insulina glulisina 100 U/ml



Inicio de acción más rápido que insulina lispro e insulina aspart³³⁻³⁵, también en **pacientes obesos**³⁶⁻³⁷

Flexibilidad en la administración: hasta 15 minutos antes o 20 minutos después de la comida³⁸



Reducción significativa de HbA_{1c} sin aumentar el riesgo de hipoglucemia vs. insulina lispro, en práctica clínica en adultos con DM1 y DM2³⁹



En niños con DM1, **reduce la HbA_{1c} y la glucemia posprandial con menos hipoglucemias**, tras el cambio desde otras insulinas rápidas en vida real⁴⁰



Dispositivos adaptados a las necesidades de los pacientes: SoloSTAR® (1 unidad) y JuniorSTAR® (1/2 unidad)⁶

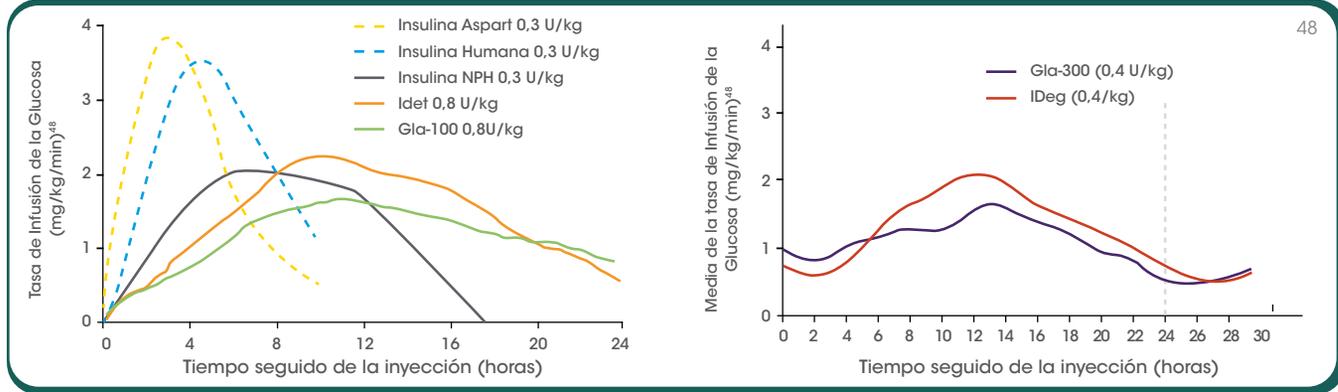
Duración Insulinas basales

TABLAS COMPARATIVAS DE INSULINAS

Insulina		Presentación	Inicio	Pico máximo	Duración	Precio ^{41*} (PVP+IVA) ^{**}
BASAL INTERMEDIA (humana)	NPH 100 U/ml	Insulatard® FlexPen®⁴² 5 plumas precargadas de 3 ml	1-2 h	4-8 h	12 h	38,03 €
		Humulina® NPH⁴³ 6 plumas precargadas de 3 ml	1-2 h	4-8 h	12 h	45,63 €
BASAL PROLONGADA DE PRIMERA GENERACIÓN	DETEMIR 100 U/ml	Levemir® FlexPen®⁴⁴ 5 plumas precargadas de 3 ml	1-2 h	Sin pico	12-18 h	78,52 €
	GLARGINA 100 U/ml	Lantus® SoloStar®⁵ 5 plumas precargadas de 3 ml	1-2 h	Sin pico	20-24 h	56,25 €
		Abasaglar® KwikPen®⁴⁵ 5 plumas precargadas de 3 ml				
Semglee®⁴⁶ 5 plumas precargadas de 3 ml						
BASAL PROLONGADA DE SEGUNDA GENERACIÓN	GLARGINA 300 U/ml	Toujeo® SoloStar¹ 3 plumas precargadas de 1,5 ml	3-4 h	Sin pico	Hasta 36 h	50,63 €
		Toujeo® DoubleStar¹ 3 plumas precargadas de 3 ml			101,25 €	
	DEGLUDEC 100 U/ml	Tresiba® FlexTouch®⁴⁷ 5 plumas precargadas de 3 ml	1-2 h	Sin pico	Superior a 42 h	80,33 €
	DEGLUDEC 200 U/ml	Tresiba® FlexTouch®⁴⁷ 3 plumas precargadas de 3 ml	1-2 h	Sin pico	Superior a 42 h	96,41 €

*Nomenclátor de Facturación; ** PVP IVA notificado

Cuadro resumen según Ficha técnica de producto.



Extraída de Cheng et al., 2019⁴⁸

Extraída de Cheng et al., 2019⁴⁸

PERFIL DE ACCIÓN

DM 1

DM 2

CAMBIOS DE TRATAMIENTO

DISPOSITIVOS

BENEFICIOS DE TOUJEO® Y APIDRA®

TABLAS COMPARATIVAS DE INSULINAS

PACIENTE MAYOR

Duración Insulinas rápidas



Insulina		Presentación	Inicio	Pico máximo	Duración	Precios ^{41*} (PVP+IVA) ^{**}
PRANDIAL RÁPIDA		Actrapid® Innolet®⁴⁹ 100 U/ml 5 plumas precargadas de 3 ml	30 m	2-4 h	6 h	36,45 €
PRANDIAL RÁPIDA	LISPRO	Humalog® Kwikpen®¹⁹ 100 U/ml 5 plumas precargadas de 3 ml	10-15 m	1-2 h	3-5 h	46,97 €
		Humalog® Kwikpen®¹⁹ 200 U/ml 5 plumas precargadas de 3 ml				93,95 €
		Humalog® Junior Kwikpen®¹⁹ 100 U/ml 5 plumas precargadas de 3 ml				46,97 €
	GLULISINA	Apidra Solostar®⁶ 100 U/ml 5 plumas precargadas de 3 ml				46,97 €
	ASPART	Novorapid® Flexpen®¹⁸ 100 U/ml 5 cartuchos de 3 ml				43,21 €
PRANDIAL ULTRARÁPIDA	ASPART	Fiasp® Flextouch®²⁰ 100 U/ml 5 plumas precargadas de 3 ml	5-10 m	1-2 h	3-5 h	43,21 €

*Nomenclátor de Facturación; **PVP IVA notificado

Cuadro resumen según Ficha técnica de producto.

PERFIL
DE ACCIÓN

DM 1

DM 2

CAMBIOS DE
TRATAMIENTO

DISPOSITIVOS

BENEFICIOS
DE TOUJEO®
Y APIDRA®

TABLAS
COMPARATIVAS
DE INSULINAS

PACIENTE
MAYOR

OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO EN EL PACIENTE MAYOR^{52,53}

PACIENTE MAYOR

Situación clínica		Objetivo de control glucémico
	Adultos mayores sanos, <75 años <ul style="list-style-type: none"> • Buen estado funcional y cognitivo • Baja carga de comorbilidad • Buena expectativa de vida 	HbA _{1c} <7%
	Anciano sano <ul style="list-style-type: none"> • Buen estado funcional y cognitivo • Baja comorbilidad • Buena expectativa de vida 	HbA _{1c} 7% - 7,5%
	Anciano frágil <ul style="list-style-type: none"> • Fragilidad o dependencia • Demanda moderada-severa • Alta comorbilidad • Corta expectativa de vida 	HbA _{1c} 7,6% - 8,5%
	Cuidados paliativos	Glucemia <200 mg/dl Evitar hipoglucemias y otros eventos adversos. Simplificar tratamiento y controles

EVITAR LA INERCIA TERAPÉUTICA



FÁRMACOS RECOMENDADOS EN EL PACIENTE >75 AÑOS⁵²

Valoración geriátrica integral

¿Situación de fragilidad o dependencia?
¿Demencia moderada o grave?

Metformina
iDPP4
Insulina



¿Insuficiencia renal avanzada?
(FG <30 mL/min)

iDPP4
Insulina



¿Enfermedad cardiovascular?

Metformina
iSGLT2
arGLP1
iDPP4
Pioglitazona
Insulina



Ficha técnica Toujeo®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Toujeo 300 unidades/ml SoloStar, solución inyectable en pluma precargada. Toujeo 300 unidades/ml DoubleStar, solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml contiene 300 unidades de insulina glargina* (equivalente a 10,91 mg). **Pluma SoloStar.** Cada pluma contiene 1,5 ml de solución inyectable, equivalentes a 450 unidades. **Pluma DoubleStar.** Cada pluma contiene 3 ml de solución inyectable, equivalentes a 900 unidades. *La insulina glargina se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable (inyección). Solución incolora y transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años. **4.2 Posología y forma de administración.** **Posología.** Toujeo es una insulina basal para administrar una vez al día, a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora todos los días. La pauta posológica (dosis y horario) de Toujeo se debe ajustar en función de la respuesta individual. En diabetes mellitus tipo 1, Toujeo se debe combinar con insulinas de acción corta / rápida para cubrir las necesidades de insulina en la comida. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Toujeo también se puede administrar junto con otros medicamentos antihiper glucemiantes. La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Toujeo y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina (ver sección 5.1). **Flexibilidad en cuanto a la hora de la administración.** Cuando sea necesario, los pacientes pueden usar Toujeo hasta 3 horas antes o después de su hora de administración habitual (ver sección 5.1). En caso de omisión de una dosis, se debe advertir a los pacientes que comprueben su nivel de glucosa en sangre y que seguidamente retomen su esquema habitual de dosis una vez al día. Es necesario informar a los pacientes de que no deben inyectarse una dosis doble para compensar la dosis olvidada. **Inicio.** Para pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Toujeo debe administrarse una vez al día con insulina prandial y serán necesarios ajustes individualizados de la dosis. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** La dosis inicial diaria recomendada es de 0,2 unidades/kg seguida de ajustes individualizados de la dosis. **Cambio entre insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo.** Insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo no son bioequivalentes y no son directamente intercambiables. • Cuando se cambia de insulina glargina 100 unidades/ml a Toujeo, el cambio puede hacerse unidad a unidad pero pueden ser necesarias dosis más altas de Toujeo (aproximadamente 10-18%) para conseguir niveles adecuados de glucosa plasmáticos. • Cuando se cambia de Toujeo a insulina glargina 100 unidades/ml, la dosis debe reducirse (aproximadamente un 20%) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Se recomienda llevar a cabo un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores. **Cambio de otras insulinas basales a Toujeo.** Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a otra pauta con Toujeo, puede ser necesario cambiar la dosis de insulina basal y ajustar el tratamiento antihiper glucémico concomitante (la dosis y hora de administración de las insulinas regulares o análogos de insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de medicamentos antihiper glucémicos no insulínicos). • Se puede cambiar de insulina basal una vez al día a Toujeo una vez al día de unidad en unidad en función de la dosis de insulina basal previa. • Al cambiar de insulina basal dos veces al día a Toujeo una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo es el 80% de la dosis total diaria de insulina basal que se ha interrumpido. Los pacientes que necesitan dosis altas de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana pueden experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Toujeo. Se recomienda llevar a cabo un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores. Si se detecta un control metabólico mejorado y, como consecuencia, la sensibilidad a la insulina aumenta, puede resultar necesario realizar un ajuste adicional en la dosis. También se puede necesitar un ajuste de la dosis, por ejemplo, si el peso corporal o el estilo de vida del paciente cambian, si hay una modificación en la hora de administración de la dosis de insulina o si aparecen otras circunstancias que puedan aumentar la susceptibilidad a hipoglucemias o hiper glucemias (ver sección 4.4). **Cambio de Toujeo a otras insulinas basales.** Se recomienda la supervisión médica con un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores. Consulte la ficha técnica del medicamento que haya empezado a utilizar el paciente. **Poblaciones especiales.** Toujeo puede utilizarse en pacientes de edad avanzada, y niños y adolescentes a partir de los 6 años. **Pacientes de edad avanzada (> 65 años).** En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina (ver sección 4.8 y 5.1). **Insuficiencia renal.** En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución del metabolismo de la insulina (ver sección 4.8). **Insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina se pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina. **Población pediátrica.** Toujeo se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de los 6 años de acuerdo a los mismos principios que para pacientes adultos (ver secciones 5.1 y 5.2). Al cambiar de insulina basal a Toujeo, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo se debe considerar de forma individual,

para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Toujeo en niños menores de 6 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Toujeo sólo se administra por vía subcutánea. Toujeo se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el deltoido o el muslo. Los sitios de inyección se deben rotar dentro de un área de inyección, de una inyección a la siguiente para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8). Toujeo no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de Toujeo depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave. Toujeo no se debe utilizar con bombas de infusión de insulina. Toujeo está disponible en dos plumas precargadas. La ventana de dosis muestra el número de unidades de Toujeo que se van a inyectar. Las plumas precargadas Toujeo SoloStar y Toujeo DoubleStar han sido específicamente diseñadas para Toujeo y no es necesario un reajuste de dosis para cada pluma. Antes de utilizar Toujeo SoloStar pluma precargada o Toujeo DoubleStar pluma precargada, se debe leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto (ver sección 6.6). Con Toujeo SoloStar pluma precargada, se puede inyectar una dosis de 1-80 unidades por inyección única, en pasos de 1 unidad. Con Toujeo DoubleStar pluma precargada, se puede inyectar una dosis de 2-160 unidades por inyección única, en pasos de 2 unidades. Cuando se cambia de Toujeo SoloStar a Toujeo DoubleStar, si la dosis anterior del paciente era un número impar (e.j. 23 unidades), la dosis se debe aumentar o disminuir una 1 unidad (e.j. 24 o 22 unidades). Se recomienda Toujeo DoubleStar pluma precargada para pacientes que necesitan al menos 20 unidades por día (ver sección 6.6). Toujeo no se debe extraer del cartucho de la pluma precargada Toujeo SoloStar o de la pluma precargada Toujeo DoubleStar a una jeringa ya que se puede producir una sobredosis grave (ver las secciones 4.4, 4.9 y 6.6). Antes de cada inyección se debe insertar una aguja estéril nueva. La reutilización de las agujas incrementa el riesgo de bloqueo de las mismas, lo que puede ocasionar infradosificación o sobredosisación (ver las secciones 4.4 y 6.6). Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, las plumas de insulina nunca se deben utilizar por más de una persona, ni siquiera si se cambia la aguja (ver sección 6.6). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Trazabilidad.** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. Toujeo no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, se recomienda en estos casos el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa. Si el control de la glucemia es insuficiente o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina se debe evaluar la adherencia del paciente a la posología del tratamiento prescrito, los puntos de inyección y si la técnica de inyección es adecuada, junto con el resto de factores relevantes. Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas. **Hipoglucemia.** El momento de aparición de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Hay que tener especial cuidado, y es recomendable una monitorización de la glucemia más continua, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria subsiguiente a la hipoglucemia). Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de aviso de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de aviso de hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Estos incluyen a los pacientes: • cuyo control glucémico ha mejorado notablemente, • en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente, • de edad avanzada, • que han cambiado de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano, • que presentan una neuropatía autónoma, • con un largo historial de diabetes, • que padecen una enfermedad psiquiátrica, • que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos (ver sección 4.5). Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de la hipoglucemia. El efecto prolongado de la insulina glargina puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia. La adherencia por parte del paciente a la dosis prescrita, el





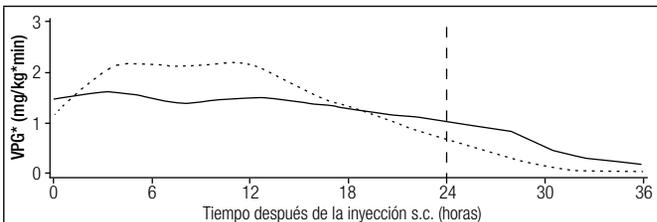
régimen dietético, la correcta administración de la insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre estos factores se incluyen: ● cambio del área de inyección, ● el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej. al eliminar factores de estrés), ● el ejercicio físico desacomodado, aumentado o prolongado, ● una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea), ● ingesta inadecuada de alimentos, ● omisión de comidas, ● consumo de alcohol, ● ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino (p.ej. hipotiroidismo e insuficiencia, adrenocortical o de la pituitaria anterior), ● el tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 4.5). **Cambio entre insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo.** Debido a que insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo no son bioequivalentes y no son intercambiables, el cambio puede dar como resultado la necesidad de un cambio en la dosis que debe realizarse únicamente bajo estricta supervisión médica (ver sección 4.2). **Cambio entre otras insulinas y Toujeo.** El cambiar a un paciente de un tipo o marca de insulina a Toujeo debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación puede dar lugar a la necesidad de un cambio de dosis (ver sección 4.2). **Enfermedades intercurrentes.** Las enfermedades intercurrentes requieren una monitorización metabólica más exhaustiva. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben omitir completamente la administración de insulina. **Anticuerpos antiinsulina.** La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia. **Combinación de Toujeo con pioglitazona.** Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Toujeo. Si se usa esta combinación, se debe observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos. **Prevención de los errores de medicación.** Se han notificado errores de medicación en los cuales, otras insulinas, particularmente insulinas de acción rápida, han sido administradas accidentalmente en lugar de insulinas de acción larga. Antes de cada inyección se debe comprobar siempre la etiqueta de la insulina para evitar errores de medicación entre Toujeo y otras insulinas (ver sección 6.6). Para evitar errores de dosificación y sobredosis potenciales, se debe instruir a los pacientes para que no utilicen nunca una jeringa para extraer el contenido de Toujeo (insulina glargina 300 unidades/ml) de la pluma precargada Toujeo SoloStar o de la pluma precargada Toujeo DoubleStar (ver secciones 4.9 y 6.6). Antes de cada inyección se debe insertar una aguja nueva estéril. Los pacientes deben ser instruidos para no reutilizar las agujas, ya que la reutilización incrementa el riesgo de bloqueo de la aguja lo que puede ocasionar infradosificación o sobredosisificación. En el caso bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las Instrucciones de Uso que acompañan el prospecto (ver sección 6.6). Los pacientes deben verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes invidentes o con visión escasa deben ser instruidos para recibir ayuda/asistencia de otra persona con buena visión y entrenada en la utilización del dispositivo de insulina. Ver también la sección 4.2 "Forma de administración". **Exciipientes.** Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina. Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se incluyen los medicamentos antihiperglucemiantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono amino-oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas. Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiazina, la somatropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p.ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina) las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p.ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa. Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de hiperglucemia. Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticofíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No existe experiencia clínica con el uso de Toujeo en mujeres embarazadas. No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina glargina durante el embarazo en estudios clínicos controlados. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos con un medicamento que contiene insulina glargina 100 unidades/ml) que indican que no se producen efectos adversos específicos sobre el

embarazo, ni malformaciones específicas, ni toxicidad fetal/neonatal con insulina glargina. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. El uso de Toujeo se puede considerar durante el embarazo, si se requiere clínicamente. Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir los resultados adversos asociados a hiperglucemia. Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia), siendo esencial una monitorización cuidadosa de la glucosa. **Lactancia.** Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en recién nacidos/lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar ajustes en la dosis de insulina y en la dieta. **Fertilidad.** Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de una alteración visual. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o utilizar máquinas). Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción del reconocimiento de los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o utilizar máquinas en estas circunstancias. **4.8 Reacciones adversas. Resumen de perfil de seguridad.** Las siguientes reacciones adversas se observaron durante los estudios clínicos realizados con Toujeo (ver sección 5.1) y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 unidades/ml. La hipoglucemia, que es, por lo general, la reacción adversa más frecuente del tratamiento con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de estudios clínicos (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$; no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia					
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia	
Trastornos oculares				Alteración visual Retinopatía		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipohipertrfia	Lipoatrofia			Amiloidosis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el punto de inyección		Edema		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición.* Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir daño neurológico. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser amenazantes para la vida. En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas. *Trastornos del sistema inmunológico.* Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras.

Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden, por ejemplo, acompañarse de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser amenazantes para la vida. En los estudios clínicos con Toujeo en pacientes adultos, la incidencia de reacciones alérgicas fue similar en los pacientes tratados con Toujeo (5,3%) y en los pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/ml (4,5%). *Trastornos oculares.* Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar una alteración visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino. La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.* Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4). *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.* Reacciones en el punto de inyección incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina en el punto de inyección se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas. En los estudios clínicos con Toujeo en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el punto de inyección fue similar en pacientes tratados con Toujeo (2,5%) y en pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/ml (2,8%). Raras veces, la insulina puede causar edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado. *Población pediátrica.* La seguridad y la eficacia de Toujeo se han demostrado en un estudio en niños entre 6 y menores de 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con la experiencia en la población general con diabetes (ver sección 5.1). Los datos de seguridad del estudio clínico no están disponibles para niños menores de 6 años. *Otras poblaciones especiales.* De acuerdo con los resultados de los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Toujeo en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal fue similar que para el resto de las poblaciones (ver sección 5.1). *Notificación de sospechas de reacciones adversas.* Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es> **4.9 Sobredosis.** *Síntomas.* La sobredosis de insulina puede dar lugar a hipoglucemia grave y, en ocasiones, de larga duración y que puede poner en peligro la vida. *Medidas.* Los episodios leves de hipoglucemia se pueden tratar normalmente con carbohidratos por vía oral, pudiéndose requerir ajustes de la dosis del medicamento, de las pautas dietéticas o del ejercicio físico. Los episodios más graves con coma, convulsiones o trastornos neurológicos se pueden tratar con glucagón intramuscular/subcutáneo o con solución glucosada concentrada por vía intravenosa. Puede ser necesario repetir la ingesta de carbohidratos y someter al paciente a observación porque la hipoglucemia puede reaparecer tras una aparente recuperación clínica. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS (Ver FICHA TÉCNICA COMPLETA).**



*VPG: velocidad de perfusión de glucosa: se refiere a la cantidad de glucosa perfundida para mantener unos niveles de glucosa plasmática constantes (valores medios por hora). El periodo de observación finalizó a las 36 horas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Cloruro de zinc, Meta-cresol, Glicerol, Ácido clorhídrico (para ajustar el pH), Hidróxido de sodio (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** Toujeo no debe mezclarse o diluirse con otras insulinas u otros medicamentos. La mezcla o dilución de Toujeo modifica su tiempo/perfil de acción y el mezclado puede provocar la formación de un precipitado. **6.3 Período de validez.**

Toujeo SoloStar: 30 meses. Toujeo DoubleStar: 24 meses. **Período de validez tras la primera utilización de la pluma.** El medicamento puede conservarse durante un máximo de 6 semanas por debajo de 30°C y protegido de la luz y el calor directo. Las plumas en uso no deben guardarse en la nevera. El capuchón de la pluma debe colocarse después de cada inyección para protegerla de la luz. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Antes de la primera utilización. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o junto a un acumulador de frío. Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz. **Después de la primera utilización o si se lleva como reserva.** Para las condiciones de conservación, tras la primera apertura de este medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Cartucho (vidrio incoloro de tipo 1) con un émbolo gris (caucho de bromobutilo) y una cápsula con pestaña (aluminio) con un tapón (aminado de isopreno o caucho de bromobutilo). Los cartuchos están sellados en un inyector de pluma desechable. **Pluma SoloStar** Cada cartucho contiene 1,5 ml de solución. Envase de 3 plumas. Las agujas no se incluyen en el estuche. **Pluma DoubleStar** Cada cartucho contiene 3 ml de solución. Envase de 3 plumas. Las agujas no se incluyen en el estuche. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Antes del primer uso, la pluma debe conservarse a temperatura ambiente durante al menos 1 hora. Antes de utilizar la pluma precargada de Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar, las Instrucciones de Uso incluidas en el prospecto deben leerse cuidadosamente. Las plumas precargadas de Toujeo tiene que utilizarse tal y como se recomienda en estas instrucciones de Uso (ver sección 4.2). Indique a los pacientes que realicen una prueba de seguridad como se describe en el Paso 3 de las Instrucciones de Uso. Si no la realizan, es posible que no se administre la dosis completa. Si esto ocurre, los pacientes deben aumentar la frecuencia del control de los niveles de glucosa en sangre y puede que necesiten administrarse insulina adicional. El cartucho se debe inspeccionar antes de usarlo. Sólo se debe utilizar si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia acuosa. Dado que Toujeo es una solución transparente, no necesita resuspensión antes de su uso. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre Toujeo y otras insulinas. La dosis "300" está marcada en la etiqueta en color dorado (ver sección 4.4). Se debe informar a los pacientes que el contador de dosis de la pluma precargada de Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar muestra el número de unidades de Toujeo que se van a inyectar. No se necesita reajuste de dosis. • La pluma Toujeo SoloStar contiene 450 unidades de Toujeo. Libera dosis de 1-80 unidades por inyección, en pasos de 1 unidad. • La pluma Toujeo DoubleStar contiene 900 unidades de Toujeo. Libera dosis de 2-160 unidades por inyección, en pasos de 2 unidades. -Para reducir una posible infradosificación, se recomienda Toujeo DoubleStar para pacientes que necesiten al menos 20 unidades al día. • Si no se han realizado pruebas de seguridad antes del primer uso de la nueva pluma, se puede producir una infradosificación de insulina. Para evitar una sobredosis grave, nunca se debe usar una jeringa para extraer Toujeo del cartucho de la pluma precargada (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.9). Antes de cada inyección se debe insertar una aguja nueva estéril. Las agujas se deben desechar inmediatamente después de su uso. Las agujas no se deben reutilizar, ya que incrementa el riesgo de bloqueo de la aguja y puede causar infradosificación o sobredosisación. Utilizando una aguja nueva estéril para cada inyección también se minimiza el riesgo de contaminación e infección. En el caso de bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las Instrucciones de Uso que acompañan al prospecto (ver secciones 4.2 y 4.4). Las agujas usadas se deben desechar en un contenedor resistente a los pinchazos o de acuerdo a los requisitos locales. Las plumas vacías nunca se deben reutilizar y se deben desechar de forma segura. Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, la pluma de insulina nunca se debe utilizar por más de una persona, ni siquiera cuando se cambia la aguja (ver sección 4.2). **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Sanofi-Aventis Deutschland, D-65926 Frankfurt am Main, Germany. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/00/133/034. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 27 de junio de 2000. Fecha de la última renovación: 17 de febrero de 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto de 2020. **Representante local: Sanofi-Aventis S.A., calle Rosselló i Porcel, 21, 08016, Barcelona (España).** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.**



Toujeo 300 unidades/ml SoloStar, solución inyectable en pluma precargada - 3 plumas 1,5 ml (CN: 706414.5). PVP: 48,68 €. PVP IVA: 50,63 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de Larga Duración. Financiado por SNS. Aportación reducida. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



Toujeo 300 unidades/ml DoubleStar, solución inyectable en pluma precargada - 3 plumas 3 ml (CN: 727918.1). PVP: 97,36 €. PVP IVA: 101,25 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de Larga Duración. Financiado por SNS. Aportación reducida. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*

CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.

Ficha técnica Apidra®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial. Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho. Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada ml contiene 100 Unidades de insulina glulisina (equivalente a 3,49 mg). *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial.* Cada vial contiene 10 ml de solución inyectable, equivalente a 1000 Unidades. *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho.* Cada cartucho contiene 3 ml de solución inyectable, equivalente a 300 Unidades. *Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada.* Cada pluma contiene 3 ml de solución inyectable, equivalente a 300 Unidades. Insulina glulisina se obtiene por tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial.* Solución inyectable en un vial. *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho.* Solución inyectable en un cartucho. *Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada.* Solución inyectable en una pluma precargada. Solución acuosa, incolora y transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años, cuando se precise tratamiento con insulina. **4.2 Posología y forma de administración.** *Posología.* La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Apidra y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina (ver sección 5.1). Apidra debe utilizarse en regímenes que incluyen una insulina de acción prolongada o intermedia o un análogo de insulina basal y puede utilizarse con agentes hipoglucémicos orales. La dosis de Apidra debe ser ajustada de forma individual. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** Las propiedades farmacocinéticas de la insulina glulisina generalmente se mantienen en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo en caso de insuficiencia renal, las necesidades de insulina podrían reducirse (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** En pacientes con disminución de la función hepática, las propiedades farmacocinéticas de la insulina glulisina no han sido investigadas. En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina podrían disminuir debido a la reducida capacidad para la gluconeogénesis y el reducido metabolismo de insulina. **Pacientes de edad avanzada.** Existen datos farmacocinéticos limitados en pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus. El deterioro de la función renal podría llevar a una disminución de las necesidades de insulina. **Población pediátrica.** No existe información clínica suficiente sobre el uso de Apidra en niños menores de 6 años. **Forma de administración.** *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial.* Via intravenosa. Apidra puede administrarse por vía intravenosa. Debe ser administrado por profesionales sanitarios. Apidra no debe mezclarse con glucosa o solución de Ringer ni con ninguna otra insulina. Perfusión continua subcutánea de insulina. Apidra se puede utilizar en Perfusión Continua Subcutánea de Insulina (PCSI), en sistemas de bomba adecuados para la perfusión de insulina con catéteres y reservorios adecuados. Los pacientes que utilizan PCSI deben ser instruidos de manera clara en el uso del sistema de bomba. El dispositivo de perfusión y el reservorio utilizados con Apidra deben cambiarse al menos cada 48 horas utilizando una técnica aséptica. Estas instrucciones pueden diferir de las instrucciones generales del manual de la bomba. Cuando se use Apidra, es importante que los pacientes sigan las instrucciones específicas para Apidra. El no seguir las instrucciones específicas para Apidra podría conducir a reacciones adversas graves. Cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina, Apidra no debe mezclarse con diluyentes o ninguna otra insulina. Los pacientes que se administran Apidra en PCSI deben tener disponible un sistema alternativo de administración de insulina en caso de fallo del sistema de bomba (ver sección 4.4 y 4.8). *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial.* Para más información acerca de la manipulación, ver sección 6.6. *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho.* Apidra 100 Unidades/ml en cartuchos sólo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reutilizable. Si es necesaria la administración con jeringa, inyección intravenosa o bomba de perfusión, se debe utilizar un vial (ver sección 4.4). Para más información acerca de la manipulación, ver sección 6.6. *Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada.* Apidra SoloStar 100 unidades/ml en pluma precargada sólo está indicada para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, inyección intravenosa o bomba de perfusión, se debe utilizar un vial (ver sección 4.4). Via subcutánea. Apidra debe administrarse mediante inyección subcutánea poco tiempo (0-15 minutos) antes o después de las comidas o mediante bomba de perfusión continua subcutánea. Apidra debe administrarse subcutáneamente en la pared abdominal, muslo o deltoides o por perfusión continua en la pared abdominal. Los lugares de inyección y perfusión dentro de un área de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben alternarse de una inyección a otra para reducir

el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8). La velocidad de absorción y consecuentemente el comienzo y la duración de acción, pueden verse afectados por el lugar de inyección, el ejercicio y otras variables. La inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción un poco más rápida que en los otros lugares de inyección (ver sección 5.2). Debe tenerse precaución para no atravesar un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no debe masajearse el lugar de inyección. Los pacientes deben ser educados en técnicas de inyección adecuadas. Mezcla con insulinas. Cuando de administre como inyección subcutánea, Apidra no debe mezclarse con otros medicamentos salvo insulina humana NPH. Para más detalles sobre la manipulación, ver sección 6.6. Antes de utilizar SoloStar, las Instrucciones de uso incluidas en el prospecto se deben leer detenidamente (ver sección 6.6). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipoglucemia. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Trazabilidad.** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. En un paciente el cambio a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (regular, neutral protamine Hagedorn [NPH], lenta, acción prolongada, etc.), origen (animal, humano, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación podría dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. El tratamiento antidiabético oral concomitante puede presentar la necesidad de un ajuste. Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas. **Hiperoglucemia.** La utilización de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento especialmente en diabéticos insulino-dependientes, podría dar lugar a una hiperglucemia o cetoacidosis diabética; condiciones que son potencialmente letales. **Hipoglucemia.** El tiempo de aparición de una hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas utilizadas y por lo tanto, podría cambiar cuando se cambie el régimen de tratamiento. Las condiciones que podrían hacer que los primeros síntomas de aviso de una hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados, incluyen diabetes de larga duración, terapia insulínica intensiva, neuropatía diabética, medicamentos como betabloqueantes o después de pasar de una insulina de origen animal a una insulina humana. También podría ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes incrementan la actividad física o si hacen un cambio en su plan de comidas habitual. El ejercicio realizado inmediatamente después de una comida podría incrementar el riesgo de hipoglucemia. En comparación con la insulina humana soluble, si la hipoglucemia aparece después de una inyección con análogos de acción rápida, esta podría aparecer antes. Reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas no tratadas pueden causar pérdida de conocimiento, coma o muerte. Las necesidades de insulina podrían alterarse durante una enfermedad o trastornos emocionales. *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho. Plumas a utilizar con Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho.* Apidra 100 unidades/ml en cartuchos sólo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reutilizable. Si es necesaria la administración con jeringa, inyección intravenosa o bomba de perfusión, se debe utilizar un vial. Los cartuchos de Apidra sólo deben utilizarse con las siguientes plumas: JuniorSTAR que libera Apidra en incrementos de 0,5 unidades de dosis. ClickSTAR, TacTipen, Autopen 2, AllStar y AllStar PRO que liberan Apidra en incrementos de 1 unidad de dosis. Estos cartuchos no se deben utilizar con ninguna otra pluma reutilizable, ya que la exactitud de la dosis está únicamente establecida con las plumas citadas (ver secciones 4.2 y 6.6). En su país, puede que solamente estén comercializadas algunas de estas plumas. **Errores de medicación.** Se han notificado errores de medicación, en los cuales se han administrado de forma accidental otras insulinas, en particular insulinas de acción prolongada, en lugar de insulina glulisina. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glulisina y otras insulinas. *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial.* Perfusión continua subcutánea de insulina. El mal funcionamiento de la bomba de insulina o del dispositivo de perfusión o errores en el manejo pueden conducir rápidamente a hiperglucemia, cetosis y cetoacidosis diabética. Es necesaria la rápida identificación y corrección de la causa de la hiperglucemia o cetosis o cetoacidosis diabética. Se han notificado casos de cetoacidosis diabética cuando se ha administrado Apidra en perfusión continua subcutánea de insulina con un sistema de bomba. La mayoría de los casos estaban relacionados con errores en el manejo o con un fallo del sistema de bomba.





Temporalmente, se pueden requerir inyecciones subcutáneas con Apidra. Los pacientes que utilizan un tratamiento con bombas de perfusión continua subcutánea de insulina deben de ser instruidos para administrar inyecciones de insulina y tener un sistema alternativo de administración de insulina disponible en caso de fallo del sistema de bomba (ver sección 4.2 y 4.8). **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". Apidra contiene metacresol, que puede causar reacciones alérgicas. **Combinación de Apidra con pioglitazona.** Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Apidra. Si se usa esta combinación, se deben observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos. **Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada. Manejo de la pluma precargada SoloStar.** Apidra SoloStar 100 Unidades/ml en pluma precargada sólo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, inyección intravenosa o bomba de perfusión, se debe utilizar un vial. Antes de utilizar SoloStar, se deben leer las Instrucciones de uso incluidas en el prospecto detenidamente. SoloStar debe ser utilizado como se recomienda en estas Instrucciones de uso (ver sección 6.6). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios sobre interacciones farmacocinéticas. En base al conocimiento empírico sobre medicamentos similares, no es probable que aparezcan interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes. Existe un número de sustancias que afectan al metabolismo de la glucosa por lo que podría requerir el ajuste de la dosis de insulina glulisina y particularmente una estrecha monitorización. Las sustancias que podrían aumentar la actividad reductora del nivel de glucosa en sangre e incrementar la susceptibilidad a una hipoglucemia son los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), disopiramidá, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOs), pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y antibióticos sulfonamidas. Las sustancias que podrían disminuir la actividad reductora del nivel de glucosa en sangre incluyen corticoides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, derivados de la fenotiazina, somatropina, medicamentos simpaticomiméticos (por ejemplo: epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina), hormonas tiroideas, estrógenos, progestágenos (por ejemplo: anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo: olanzapina y clozapina). Los betabloqueantes, clonidina, sales de litio o alcohol podrían potenciar o debilitar la actividad reductora del nivel de glucosa en sangre de la insulina. La pentamida podría causar hipoglucemia que algunas veces podría ir seguida de una hiperglucemia. Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de una contra-regulación adrenérgica podrían atenuarse o no aparecer. **4.6 Embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de insulina glulisina en mujeres embarazadas. Los estudios sobre reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina glulisina e insulina humana con respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas. Es fundamental una monitorización cuidadosa del control de glucemia. En pacientes con diabetes pre-existente o gestacional es fundamental mantener un buen control metabólico durante todo el embarazo. Las necesidades de insulina podrían disminuir durante el primer trimestre, y generalmente incrementarse durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen rápidamente. **Lactancia.** No se sabe si insulina glulisina se excreta en leche humana, pero por lo general la insulina no pasa a la leche materna y no se absorbe después de la administración oral. Las madres lactantes podrían necesitar ajustes en la dosis de insulina y la dieta. **Fertilidad.** Los estudios de reproducción en animales con insulina glulisina no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar podría verse afectada como resultado de una hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como resultado de una deficiencia visual. Esto podría suponer un riesgo en aquellas situaciones donde estas capacidades son de especial importancia (por ejemplo: conducir un coche o manejar máquinas). Debe advertirse a los pacientes de que tomen precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellas personas que tienen un conocimiento reducido o no tienen conocimiento de los síntomas de aviso de una hipoglucemia, o tienen episodios frecuentes de hipoglucemia. En estas circunstancias debe considerarse la conveniencia de conducir. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La hipoglucemia, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, podría ocurrir si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con las necesidades de insulina. **Lista tabulada de reacciones adversas.** A continuación se adjuntan las siguientes reacciones adversas procedentes de estudios clínicos según la clasificación por órganos y sistemas y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco

frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia				Hiperglucemia (potencialmente conduce a una cetacidosis diabética ⁽¹⁾)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones en el lugar de la inyección Reacciones de hipersensibilidad local		Lipodistrofia	Amiloidosis cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Reacciones sistémicas de hipersensibilidad		

⁽¹⁾ Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial: La mayoría de los casos estaban relacionados con errores en el manejo o fallo del sistema de bomba cuando se usó Apidra en PCSI.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. • Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Los síntomas de una hipoglucemia normalmente aparecen de repente. Estos podrían incluir sudores fríos, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. La hipoglucemia puede llegar a ser severa y podría llevar a pérdida de conocimiento y/o convulsiones que podrían dar como resultado, deterioro temporal o permanente de la función del cerebro o incluso muerte. **Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial.** Se han notificado casos de hiperglucemia con Apidra cuando se usó en PCSI (ver sección 4.4) que ha conducido a una Cetacidosis Diabética (CAD); la mayoría de los casos estaban relacionados con errores en el manejo o con un fallo del sistema de bomba. El paciente debe seguir siempre las instrucciones específicas de Apidra y tener siempre acceso a un sistema de administración de insulina alternativo en caso de fallo del sistema de bomba. • Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Las reacciones de hipersensibilidad local (enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección) podrían ocurrir durante el tratamiento con insulina. Estas reacciones generalmente son transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado. Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4). • Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Las reacciones sistémicas de hipersensibilidad podrían incluir urticaria, opresión torácica, disnea, dermatitis alérgica y prurito. Los casos graves de alergia generalizada que incluyen una reacción anafiláctica pueden causar la muerte. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobre dosis. Síntomas.** Podría aparecer hipoglucemia como resultado de un exceso de la actividad de la insulina relacionada con la ingesta de comida y el gasto de energía. No existen datos disponibles específicos de sobre dosis con insulina glulisina. Sin embargo, la hipoglucemia podría desarrollarse en etapas consecutivas. **Tratamiento.** Los episodios de hipoglucemia leves pueden tratarse mediante la administración oral de glucosa o productos con azúcar. Por ello se recomienda que el paciente diabético siempre lleve terrones de azúcar, caramelos, galletas o zumo de fruta azucarado. Los episodios



de hipoglucemia graves, cuando los pacientes pierden la conciencia, pueden tratarse con glucagón (0,5 mg a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona que haya recibido las instrucciones adecuadas, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional sanitario. También se debe administrar glucosa por vía intravenosa, si el paciente no responde al glucagón después de 10 a 15 minutos. Después de recobrar el conocimiento, se recomienda la administración oral de carbohidratos al paciente para evitar una recaída. Después de la inyección de glucagón, el paciente debería monitorizarse en un hospital para encontrar la causa de esta hipoglucemia grave y prevenir otros episodios similares. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, insulinas y análogos para inyección, de acción rápida. Código ATC: A10AB06. Mecanismo de acción. Insulina glulisina es un análogo de insulina humana recombinante que es equipotente a la insulina humana regular. Insulina glulisina tiene un comienzo de acción más rápido y una duración de acción más corta que la insulina humana regular. La actividad principal de las insulinas y análogos de insulina, donde se incluye la insulina glulisina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. Las insulinas reducen los niveles de glucosa en sangre mediante la estimulación de la captación de la glucosa periférica, especialmente del músculo esquelético y la grasa, y por inhibición de la producción de la glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y aumenta la síntesis de proteínas. Estudios en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes demostraron que la insulina glulisina tiene un comienzo de acción más rápido y una duración de acción más corta que la insulina humana regular cuando se administra subcutáneamente. Cuando la insulina glulisina se inyecta subcutáneamente, la actividad reductora de glucosa empezaría a los 10-20 minutos. Después de la administración intravenosa, se observaron un inicio más rápido y una duración de acción más corta, así como un mayor pico de respuesta en comparación con la administración subcutánea. Las actividades reductoras de glucosa de la insulina glulisina y de la insulina humana regular son equipotentes cuando se administran por vía intravenosa. Una unidad de insulina glulisina tiene la misma actividad reductora de glucosa que una unidad de insulina humana regular. Proporcionalidad de la dosis. En un estudio con 18 sujetos varones, con diabetes mellitus tipo 1, de edades comprendidas entre 21 y 50 años, la insulina glulisina demostró un efecto reductor de glucosa proporcional a la dosis, en el rango de dosis terapéutica relevante de 0,075 a 0,15 Unidades/kg y un efecto reductor de glucosa menor que el incremento proporcional con 0,3 Unidades/kg o más, como la insulina humana. Insulina glulisina tiene un efecto aproximadamente dos veces más rápido que la insulina humana regular y completa el efecto reductor de glucosa aproximadamente 2 horas antes que la insulina humana regular. Un estudio fase I en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 evaluó los perfiles reductores de glucosa de la insulina glulisina y de la insulina humana regular, administradas subcutáneamente a dosis de 0,15 Unidades/kg, a diferentes tiempos en relación con una comida estándar de 15 minutos. Los datos indicaron que la insulina glulisina administrada 2 minutos antes de la comida, aporta un control glucémico postprandial similar al aportado por la insulina humana regular administrada 30 minutos antes de la comida. La insulina glulisina administrada 2 minutos antes de la comida proporciona un mejor control postprandial que la insulina humana regular administrada 2 minutos antes de la comida. La insulina glulisina administrada 15 minutos después de comenzar la comida proporciona un control glucémico similar al de la insulina humana regular administrada 2 minutos antes de la comida (ver figura 1).

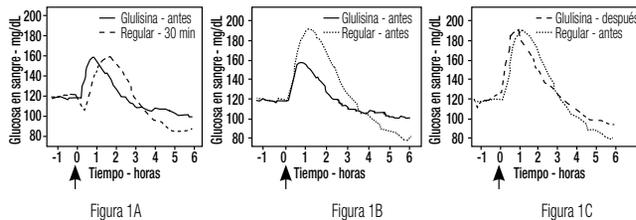


Figura 1: Media del efecto reductor de glucosa a las 6 horas en 20 pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Insulina glulisina administrada 2 minutos (preGLULISINA) antes del comienzo de una comida, comparada con la insulina humana regular administrada 30 minutos (REGULAR 30 min) antes del comienzo de la comida (figura 1A), y comparada con la insulina humana regular administrada 2 minutos (preREGULAR) antes de una comida (figura 1B). Insulina glulisina administrada 15 minutos (postGLULISINA) después del comienzo de la comida, comparada con la insulina humana regular administrada 2 minutos (preREGULAR) antes del comienzo de la comida (figura 1C). En el eje de las x, cero (la fecha) es el comienzo de una comida de 15 minutos. Obesidad. Un estudio fase

I realizado con insulina glulisina, lispro e insulina humana regular en una población de pacientes obesos, ha demostrado que la insulina glulisina mantiene sus propiedades de acción rápida. En este estudio, el tiempo hasta el 20% del total del AUC y el AUC (0-2h) que representa la actividad reductora de glucosa inicial, fueron respectivamente de 114 minutos y 427 mg/kg para la insulina glulisina, 121 minutos y 354 mg/kg para lispro, y 150 minutos y 197 mg/kg para la insulina humana regular (ver figura 2).

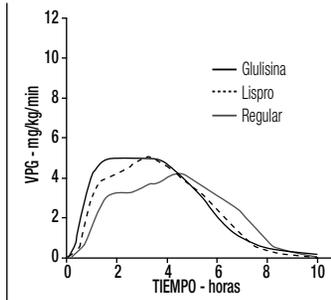


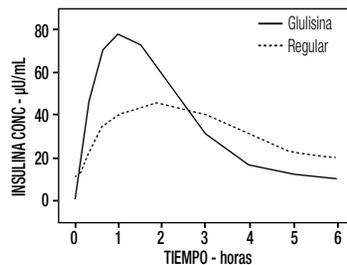
Figura 2: velocidad de perfusión de glucosa (VPG) después de una inyección subcutánea de 0,3 Unidades/kg de insulina glulisina (GLULISINA) o insulina lispro (LISPRO) o insulina humana regular (REGULAR) en una población de pacientes obesos.

Otro estudio fase I con insulina glulisina e insulina lispro en una población no diabética de 80 sujetos, con un amplio rango de índices de masa corporal (18-46 kg/m²), ha demostrado que la acción rápida se mantiene generalmente en un amplio rango de índices de masa corporal (IMC), mientras que el efecto reductor de glucosa total, disminuye cuando aumenta la obesidad. La media total del AUC de la VPG entre 0-1 hora fue 102±75 mg/kg y 158±100 mg/kg con 0,2 y 0,4 Unidades/kg de insulina glulisina respectivamente, y 83,1±72,8 mg/kg y 112,3±70,8 mg/kg con 0,2 y 0,4 Unidades/kg de insulina lispro, respectivamente. Un estudio fase I en 18 pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 (IMC entre 35 y 40 kg/m²) con insulina glulisina e insulina lispro (90% IC: 0,81, 0,95 (p=<0,01)), ha demostrado que la insulina glulisina controla eficazmente las excursiones diurnas post-prandiales de glucemia. Eficacia y seguridad clínica. Diabetes mellitus tipo 1-Adultos. En un estudio clínico fase III de 26 semanas que compara insulina glulisina con insulina lispro administradas subcutáneamente poco tiempo (0-15 minutos) antes de una comida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que usaban insulina glargina como insulina basal, la insulina glulisina fue comparable a la insulina lispro durante el control glucémico tal y como lo reflejan los cambios en la hemoglobina glicosilada (expresada como HbA_{1c} equivalente) desde el punto basal hasta el punto final. Se observaron valores auto-controlados de glucosa en sangre, comparables. Con insulina glulisina no se necesitaron incrementos en la dosis de insulina basal, en contraste con insulina lispro. Un estudio clínico fase III de 12 semanas realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que recibían insulina glargina como terapia basal, indica que la administración de insulina glulisina inmediatamente después de la comida proporciona una eficacia comparable a la de la insulina glulisina administrada inmediatamente antes de la comida (0-15 minutos) o la insulina regular (30-45 minutos). En la población por protocolo hubo una reducción de GHb muy significativa en el grupo de glulisina administrada antes de las comidas en comparación con el grupo de insulina regular. Diabetes mellitus tipo 1-Población pediátrica. En un ensayo clínico fase III de 26 semanas de duración realizado en niños (4-5 años: n=9; 6-7 años: n=32 y 8-11 años: n=149) y adolescentes (12-17 años: n=382) con diabetes mellitus tipo 1, se comparó la insulina glulisina con insulina lispro ambas administradas por vía subcutánea (0-15 minutos) antes de una comida. Se utilizó insulina glargina o NPH como insulina basal. Insulina glulisina fue comparable a insulina lispro en el control glucémico tal y como reflejan los cambios en la hemoglobina glicosilada (GHb expresada como HbA_{1c}) desde el punto basal hasta el final y según los valores obtenidos por autodeterminaciones de glucemia. No existe información clínica suficiente sobre el uso de Apidra en niños menores de 6 años. Diabetes mellitus tipo 2-Adultos. Se realizó un estudio clínico fase III de 26 semanas seguido de un estudio de seguridad de 26 semanas, para comparar insulina glulisina (0-15 minutos antes de una comida) con insulina humana regular (30-45 minutos antes de una comida) administradas subcutáneamente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, también se utilizó insulina NPH como insulina basal. La media del índice de masa corporal (IMC) de los pacientes fue 34,55 kg/m². Insulina glulisina demostró ser comparable a la insulina humana regular teniendo en cuenta los cambios en hemoglobina glicosilada (expresada como HbA_{1c} equivalente)



desde el punto basal hasta el punto final a los 6 meses (-0,46% para insulina glulisina y -0,30% para insulina humana regular, $p=0,0029$) y desde el punto basal hasta el punto final a los 12 meses (-0,23% para insulina glulisina y -0,13% para insulina humana regular, sin diferencia significativa). En este estudio, la mayoría de los pacientes (79%) mezclaron su insulina de corta duración de acción con insulina NPH inmediatamente antes de la inyección y el 58% de los pacientes utilizó agentes hipoglucémicos orales de forma randomizada, y se instruyó a los pacientes que continuarán utilizándolos a la misma dosis. **Raza y sexo.** En estudios clínicos controlados en adultos, insulina glulisina no mostró diferencias en cuanto a seguridad y eficacia en los subgrupos analizados en función de la raza y el sexo. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** En la insulina glulisina la sustitución de la asparragina, aminoácido de la insulina humana en la posición B3 por lisina, y de la lisina en la posición B29 por ácido glutámico favorece una absorción más rápida. En un estudio con 18 sujetos varones, con diabetes mellitus tipo 1, de edades comprendidas entre 21 y 50 años, la insulina glulisina muestra proporcionalidad respecto a la dosis en la primera exposición, la exposición máxima y la exposición total, en el rango de dosis de 0,075 a 0,4 Unidades/kg. **Absorción y biodisponibilidad.** Los perfiles farmacocinéticos en voluntarios sanos y pacientes con diabetes (tipo 1 o 2) demostraron que la absorción de insulina glulisina fue alrededor de dos veces más rápida con un pico de concentración aproximadamente dos veces más alto que en la insulina humana regular. En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 después de una administración subcutánea de 0,15 Unidades/kg de insulina glulisina, el T_{max} fue de 55 minutos y la C_{max} fue de $82 \pm 1,3$ microunidades/ml comparado con un T_{max} de 82 minutos y una C_{max} de $46 \pm 1,3$ microunidades/ml para la insulina humana regular. El tiempo medio de permanencia de la insulina glulisina fue más corto (98 min) que el de la insulina humana regular (161 minutos) (ver figura 3).

Figura 3: Perfil farmacocinético de insulina glulisina e insulina humana regular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 después de la administración de una dosis de 0,15 Unidades/kg.



En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración subcutánea de 0,2 Unidades/kg de insulina glulisina, la C_{max} fue de 91 microunidades/ml con un rango intercuartil de 78 a 104 microunidades/ml. Cuando la insulina glulisina se administra subcutáneamente en el abdomen, deltoide y muslo, los perfiles concentración-tiempo fueron similares, con una absorción ligeramente más rápida cuando se administra en el abdomen en comparación con el muslo. La absorción en los lugares del deltoide está en medio (ver sección 4.2). La biodisponibilidad absoluta (70%) de la insulina glulisina fue similar en los lugares de inyección, y de baja variabilidad intra-individual (11% CV). La administración de bolo intravenoso de insulina glulisina causó una exposición sistémica más alta cuando se comparó con la inyección subcutánea, con una C_{max} aproximadamente 40 veces mayor. **Obesidad.** Otro estudio fase I con insulina glulisina e insulina lispro en una población no diabética de 80 sujetos, con un amplio rango de índices de masa corporal (18-46 kg/m²), ha demostrado que la absorción rápida y la exposición total se mantiene generalmente a lo largo de un amplio rango de índices de masa corporal. El tiempo hasta el 10% de exposición total a la insulina se alcanzó antes, en 5-6 minutos aproximadamente con la insulina glulisina. **Distribución y eliminación.** La distribución y eliminación de la insulina glulisina y la insulina regular después de una administración intravenosa es similar con volúmenes de distribución de 13 l y 22 l y semividas de 13 y 18 minutos, respectivamente. Después de la administración subcutánea, la insulina glulisina se elimina más rápidamente que la insulina humana regular con una semivida aparente de 42 minutos en comparación con los 86 minutos. En un análisis de un estudio cruzado de insulina glulisina con sujetos sanos o pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 el rango de vida media aparente va de 37 a 75 minutos (rango intercuartil). Insulina glulisina muestra una unión baja a las proteínas plasmáticas, similar a la insulina humana. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** En un estudio clínico realizado en sujetos no diabéticos con un amplio rango de función renal ($Cl_{cr} > 80$ ml/min, 30-50 ml/min, < 30 ml/min), por lo general se mantuvieron las propiedades de acción rápida de la insulina glulisina. Sin embargo, las necesidades de

insulina podrían verse reducidas en caso de insuficiencia renal. **Insuficiencia hepática.** No se han investigado las propiedades farmacocinéticas en pacientes con insuficiencia en la función hepática. **Pacientes de edad avanzada.** Existen datos farmacocinéticos muy limitados para pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus. **Niños y adolescentes.** Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la insulina glulisina se investigaron en niños (7-11 años) y adolescentes (12-16 años) con diabetes mellitus tipo 1. La insulina glulisina se absorbió rápidamente en los dos grupos de edad, con una T_{max} y una C_{max} similares a las de adultos (ver sección 4.2). Administrada inmediatamente antes de una prueba de comida, insulina glulisina proporciona un mejor control postprandial que la insulina humana regular, como en adultos (ver sección 5.1). El recorrido de glucosa ($AUC_{(0-6h)}$) fue de 641 mg.h.dl⁻¹ para la insulina glulisina y 801 mg.h.dl⁻¹ para la insulina humana regular. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios preclínicos no evidenciaron otros hallazgos sobre toxicidad relacionados con la actividad farmacodinámica (hipoglucemia) reductora de glucosa en sangre, diferentes de los de la insulina humana regular o de relevancia clínica para humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.**

6.1 Lista de excipientes. Metacresol; Cloruro de sodio; Trometamol; Polisorbato 20; Ácido clorhídrico, concentrado; Hidróxido de sodio; Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial. Vía subcutánea.* En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con insulina humana NPH. Cuando se utiliza con una bomba de perfusión de insulina, Apidra no debe mezclarse con otros medicamentos. **Vía intravenosa.** Se ha visto que Apidra es incompatible con la solución de glucosa al 5% y con la solución de Ringer y, por lo tanto, no debe utilizarse con estas soluciones. El uso de otras soluciones no ha sido estudiado. **6.3 Período de validez.** 2 años. *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial. Período de validez después del primer uso del vial.* El medicamento se puede conservar durante un máximo de 4 semanas por debajo de 25°C protegido de la luz y el calor directo. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Se recomienda anotar en la etiqueta la fecha de la primera utilización del vial. **Período de validez para la vía intravenosa.** La insulina glulisina por vía intravenosa a una concentración de 1 Unidad/ml es estable entre 15°C y 25°C durante 48 horas (ver sección 6.6). *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho. Período de validez después del primer uso del cartucho.* El medicamento puede conservarse durante un máximo de 4 semanas por debajo de 25°C protegido de la luz y el calor directo. La pluma que contenga un cartucho no debe guardarse en la nevera. La tapa de la pluma debe colocarse de nuevo en la pluma tras cada inyección para protegerlo de la luz. *Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada. Período de validez después del primer uso de la pluma.* El medicamento puede conservarse durante un máximo de 4 semanas por debajo de 25°C protegido de la luz y del calor directo. La pluma en uso no debe guardarse en la nevera. La tapa de la pluma debe colocarse de nuevo en la pluma tras cada inyección para protegerla de la luz. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial. Viales sin abrir.* Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. No colocar Apidra cerca del compartimento del congelador o junto a un acumulador de frío. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. **Viales abiertos.** Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho. Cartuchos sin abrir.* Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. No colocar Apidra cerca del compartimento del congelador o junto a un acumulador de frío. Conservar el cartucho en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. **Cartuchos en uso.** Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. *Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada. Plumitas sin utilizar.* Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. No colocar Apidra cerca del compartimento del congelador o junto a un acumulador de frío. Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz. **Plumas en uso.** Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial.* Solución de 10 ml en un vial (vidrio incoloro de tipo I) con un tapón (goma de elastómero de clorobutilo y cápsula de aluminio con pestaña) y una cubierta de polipropileno extraíble. Está disponible en envase de 1 vial. *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho.* Solución de 3 ml en un cartucho (vidrio incoloro de tipo I) con un émbolo (goma de elastómero de bromobutilo) y una cubierta con pestaña (aluminio) con un tapón (goma de elastómero de bromobutilo). Está disponible en envases de 5 cartuchos. *Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada.* Solución de 3 ml en un cartucho (vidrio incoloro) con un émbolo (goma de elastómero de bromobutilo) y una cápsula con pestaña (aluminio) con un tapón (goma de elastómero de bromobutilo). El cartucho se encuentra sellado en una pluma precargada desechable. Está disponible en envases de 5 plumas. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial. Vía subcutánea.* Los viales de Apidra son para utilizar con jeringas de insulina con la correspondiente escala graduada y para utilizar con un



sistema de bomba de insulina (ver sección 4.2). Inspeccionar el vial antes de usar. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora y sin partículas sólidas visibles. Debido a que Apidra es una solución, no necesita una resuspensión antes de uso. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glulisina y otras insulinas (ver sección 4.4). **Mezcla con insulinas.** Cuando se mezcla con insulina humana NPH, Apidra se debe introducir primero en la jeringa. La inyección debe ser administrada inmediatamente después de la mezcla debido a que no existen datos disponibles sobre las mezclas preparadas un tiempo significativo antes de la inyección. **Bomba de perfusión continua subcutánea.** Ver secciones 4.2 y 4.4 para asesorarse. **Vía intravenosa.** Apidra debe utilizarse a una concentración de 1 Unidad/ml de insulina glulisina en sistemas de perfusión con una solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) con o sin 40 mmol/l de cloruro de potasio utilizando bolsas para perfusión de plástico coextrusionado de poliolefina/poliamida con una línea de perfusión exclusiva. La insulina glulisina para uso intravenoso en una concentración de 1 Unidad/ml es estable a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la dilución para la vía intravenosa, la solución debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas antes de la administración. Sólo debe ser usada si la solución es transparente e incolora, no deberá utilizarse cuando esté turbia o con partículas visibles. Se ha visto que Apidra es incompatible con la solución de glucosa al 5% y con la solución de Ringer y, por lo tanto, no debe utilizarse con estas soluciones. El uso de otras soluciones no ha sido estudiado. **Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho.** Apidra 100 unidades/ml en un cartucho sólo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reutilizable. Si es necesaria la administración con jeringa, inyección intravenosa o bomba de perfusión, se debe utilizar un vial. Los cartuchos de Apidra deben utilizarse únicamente con las plumas: ClikSTAR, Autopen 24, Tactipen, AllStar, AllStar PRO o JuniorSTAR (ver secciones 4.2 y 4.4). En su país, puede que solamente estén comercializadas algunas de estas plumas. La pluma debe utilizarse tal y como se recomienda en la información suministrada por el fabricante de la pluma. Las instrucciones del fabricante para utilizar la pluma deben seguirse cuidadosamente para cargar el cartucho, colocar la aguja y administrar la inyección de insulina. Inspeccionar el cartucho antes de usar. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente, incolora y sin partículas sólidas visibles. Antes de insertar el cartucho en la pluma reutilizable, el cartucho debe almacenarse a temperatura ambiente durante 1 o 2 horas. Las burbujas de aire deben eliminarse del cartucho antes de la inyección (ver instrucciones de uso de la pluma). Los cartuchos vacíos no deben recargarse. Si la pluma de insulina está dañada o no funciona correctamente (debido a fallos mecánicos) debe desecharse, y utilizarse una pluma de insulina nueva. Para prevenir cualquier tipo de contaminación, la pluma reutilizable debe ser utilizada por un único paciente. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glulisina y otras insulinas (ver sección 4.4). **Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada.** Apidra SoloStar 100 unidades/ml en pluma precargada sólo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, inyección intravenosa o bomba de perfusión, se debe utilizar un vial. Antes del primer uso, la pluma debe conservarse a temperatura ambiente durante 1 o 2 horas. Inspeccionar el cartucho antes de usarlo. Sólo se debe utilizar si la solución es transparente, incolora, carece de partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia acuesa. Dado que Apidra es una solución, no necesita resuspensión antes de su uso. Las plumas vacías nunca deben reutilizarse y deben desecharse de forma segura. Para prevenir cualquier tipo de contaminación, la pluma precargada debe utilizarse exclusivamente por un solo paciente. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glulisina y otras insulinas (ver sección 4.4). **Manejo de la pluma. El paciente debe ser advertido para leer detenidamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto antes de utilizar SoloStar.**

Capuchón de la pluma	Aguja de la pluma (no incluida)	Cuerpo de la pluma

Esquema de la pluma

Información importante para la utilización de SoloStar: • Una aguja nueva debe ser insertada siempre antes de cada uso y se debe realizar la prueba de seguridad. No se debe seleccionar una dosis ni presionar el botón si no hay una aguja insertada. Utilizar sólo las agujas que son compatibles con SoloStar. • Se debe tener especial

cuidado para evitar accidentes con la aguja y la transmisión de infecciones. • SoloStar nunca debe utilizarse si está dañado o si el paciente no está seguro de que funciona correctamente. • El paciente debe disponer siempre de un SoloStar de reserva disponible por si el SoloStar se pierde o estropea. **Instrucciones de conservación.** Revise en la sección 6.4 de esta ficha técnica las instrucciones de cómo conservar SoloStar. Si SoloStar se encuentra almacenado en frío, debe sacarse de 1 a 2 horas antes de la inyección para atemperarlo. La inyección de insulina fría es más dolorosa. El SoloStar utilizado debe desecharse tal y como indiquen sus autoridades locales. **Mantenimiento.** SoloStar debe protegerse del polvo y la suciedad. La parte exterior de SoloStar puede limpiarse frotándola con un paño húmedo. La pluma no debe ponerse en remojo, lavarse o lubricarse, ya que esto puede dañarla. SoloStar está diseñado para funcionar con precisión y seguridad. Debe manipularse con cuidado. El paciente debe evitar situaciones en las que SoloStar pueda estropearse. Si el paciente es consciente que su SoloStar puede estar estropeado, debe utilizar uno nuevo. **Paso 1. Comprobación de la insulina.** Se debe comprobar la etiqueta de la pluma para asegurarse de que contiene la insulina correcta. Apidra SoloStar es azul. Dispone de un botón de inyección azul oscuro con un anillo que sobresale en un extremo. Después de retirar el capuchón de la pluma, el aspecto de la insulina también debería ser comprobado: la solución de insulina debe ser transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y debe tener una consistencia acuesa. **Paso 2. Colocación de la aguja.** Solamente deben utilizarse las agujas que son compatibles con SoloStar. Se debe utilizar siempre una aguja estéril para cada inyección. Después de quitar el capuchón, la aguja debe insertarse con cuidado directamente en la pluma. **Paso 3. Prueba de seguridad.** Antes de cada inyección se debe realizar una prueba de seguridad para asegurar que la pluma y la aguja funcionan correctamente y eliminar las burbujas de aire. Una dosis de 2 unidades debe seleccionarse. Quitar los protectores exterior e interior de la aguja. Mientras sujeta la pluma con la aguja apuntando hacia arriba, el reservorio de insulina debe golpearse ligeramente con el dedo hasta que cualquier burbuja de aire suba hacia la aguja. Entonces presione el botón de inyección completamente. Si la insulina sale a través del extremo de la aguja, la pluma y la aguja funcionan correctamente. Si no aparece insulina en el extremo de la aguja, el paso 3 debe repetirse hasta que aparezca insulina en el extremo de la aguja. **Paso 4. Selección de la dosis.** Puede fijarse la dosis en pasos de 1 unidad, desde un mínimo de 1 unidad hasta un máximo de 80 unidades. Si se necesita una dosis mayor de 80 unidades deben administrarse dos inyecciones o más. Después de la prueba de seguridad la ventana de la dosis debe marcar "0". Si es así la dosis puede ser seleccionada. **Paso 5. Inyección de la dosis.** El paciente debe ser instruido en la técnica de inyección por su profesional sanitario. La aguja debe insertarse en la piel. El botón de inyección debe presionarse completamente. Antes de retirar la aguja, el botón de inyección debe mantenerse presionado durante 10 segundos. Esto garantiza que la dosis completa de insulina ha sido inyectada. **Paso 6. Retirada y eliminación de la aguja.** La aguja siempre debe eliminarse y desecharse después de cada inyección. Se deben seguir las recomendaciones para prevenir contaminaciones y/o infecciones, la entrada de aire en el reservorio de insulina y la pérdida de insulina. Las agujas no deben reutilizarse. Se debe tener especial precaución cuando se retira y desecha la aguja. Siga las recomendaciones de seguridad para retirar y desechar las agujas (p. ej. técnica de colocar el protector con una mano) para reducir el riesgo de accidentes y transmisión de enfermedades infecciosas. El capuchón de la pluma se debe recolocar en la pluma. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH D-65926 Frankfurt am Main Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial* EU/1/04/285/001 *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho* EU/1/04/285/008 *Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada* EU/1/04/285/032. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 27 de septiembre de 2004. Fecha de la última reevaluación: 20 de agosto de 2009. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2020 **Representante local:** Sanofi-Aventis S.A., calle Rosselló i Porcel, 21, 08016, Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** *Apidra SoloStar 100 Unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada*, 5 plumas de 3 ml (SoloStar) CN 656073.0: PVP 45,17 € y PVP IVA: 46,97 €.; *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un cartucho*, 5 cartuchos de 3 ml CN 652002.4: PVP 45,17 € y PVP IVA: 46,97 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de larga duración. Financiados por SNS. Aportación reducida. *Apidra 100 Unidades/ml solución inyectable en un vial*, 1 vial de 10 ml CN 652001.7: PVP 30,11 € y PVP IVA: 31,32 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. No financiado por el SNS. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**



Ficha técnica Lantus®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un vial. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un cartucho. Lantus SoloStar 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml contiene 100 unidades de insulina glargina* (equivalente a 3,64 mg). **Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un vial.** Cada vial contiene 5 ml de solución inyectable, equivalentes a 500 unidades, o 10 ml de solución inyectable, equivalentes a 1000 unidades. **Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un cartucho, Lantus SoloStar 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada.** Cada cartucho o pluma contiene 3 ml de solución inyectable, equivalentes a 300 unidades. *La insulina glargina se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Solución incolora y transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Lantus contiene insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada. Lantus debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora. La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes tipo 2, Lantus también se puede administrar junto con antidiabéticos orales. La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Lantus y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina (ver sección 5.1). **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada (> 65 años).** En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina. **Insuficiencia renal.** En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo. **Insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina. **Población pediátrica.** Adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad. La seguridad y eficacia de Lantus ha sido establecida en adolescentes y niños a partir de 2 años de edad (ver sección 5.1). La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. Niños menores de 2 años. La seguridad y eficacia de Lantus no ha sido establecida. No se dispone de datos. **Cambio de otras insulinas a Lantus.** Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o larga a una pauta con Lantus, se puede requerir un cambio de la dosis de la insulina basal y el tratamiento antidiabético concomitante puede requerir un ajuste (dosis e intervalos de las insulinas regulares o de los análogos de la insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de los medicamentos antidiabéticos orales). **Cambio de insulina NPH dos veces al día a Lantus.** Los pacientes que vayan a modificar su pauta de insulina basal de insulina NPH dos veces al día a una única dosis diaria con Lantus, deben reducir su dosis diaria de insulina basal entre un 20 y un 30% durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina. **Cambio de insulina glargina 300 unidades/ml a Lantus.** Lantus y Toujeo (insulina glargina 300 unidades/ml) no son bioequivalentes ni son directamente intercambiables. Los pacientes que vayan a cambiar su pauta de insulina basal de insulina glargina 300 unidades/ml una vez al día a Lantus una vez al día, deben reducir su dosis aproximadamente un 20%, para reducir el riesgo de hipoglucemia. Durante las primeras semanas, esta disminución debe compensarse, al menos en parte, con un incremento de la insulina en las horas de las comidas, debiendo ajustarse esta pauta posteriormente de forma individual. Durante el cambio de la insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho control metabólico. Con la mejora del control metabólico y el incremento resultante de la sensibilidad a la insulina puede ser necesario un nuevo ajuste de la dosis pautada. También puede requerirse un ajuste de la dosis, por ejemplo, si cambia el peso, el estilo de vida del paciente, el horario de administración de la dosis de insulina o si surgen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipo o hiperglucemia (ver sección 4.4). Los pacientes con dosis elevadas de insulina a causa de la presencia de anticuerpos antiinsulina humana pueden experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Lantus. **Forma de administración.** Lantus se administra por vía subcutánea. Lantus no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de Lantus depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave. No existen diferencias clínicamente relevantes en los niveles séricos de insulina o de glucosa tras la administración de Lantus en el abdomen, en el muslo o en el deltoides. Hay que cambiar los puntos de inyección, dentro de un área de aplicación determinada, de una inyección a otra para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8). Lantus no debe mezclarse con ninguna otra insulina ni debe diluirse. Su mezcla o dilución pueden modificar su perfil de

acción/tiempo y la mezcla puede provocar su precipitación. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un vial. Para más información acerca de la manipulación, ver sección 6.6. **Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un cartucho.** Lantus 100 unidades/ml en cartuchos sólo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reusable. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial (ver sección 4.4). Para más información acerca de la manipulación, ver sección 6.6. **Lantus SoloStar 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada.** Lantus SoloStar 100 unidades/ml en pluma precargada sólo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial (ver sección 4.4). Antes de usar Lantus, las instrucciones de uso incluidas en el prospecto se deben leer cuidadosamente (ver sección 6.6). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Trazabilidad. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. Lantus no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoadicidosis diabética. En cambio, se recomienda en estos casos el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa. Si el control de la glucemia es insuficiente o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, los puntos y las técnicas oportunas de inyección, y todos los demás factores relevantes. Cambiar a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación puede necesitar un cambio de dosis. Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas. **Hipoglucemia.** El momento de incidencia de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Dado que Lantus proporciona insulina basal de forma más continuada, se puede esperar que la hipoglucemia nocturna sea menor, aunque la matutina será mayor. Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia). Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Éstos incluyen a los pacientes: cuyo control glucémico ha mejorado notablemente, en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente, de edad avanzada, después de cambiar de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano, que presentan una neuropatía autónoma, con un largo historial de diabetes, que padecen una enfermedad psiquiátrica, que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos (ver sección 4.5). Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posteriormente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia. El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia. El cumplimiento por parte del paciente de la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre ellos se incluyen: el cambio del área de inyección, el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej. al eliminar factores de estrés), el ejercicio físico desacompañado, aumentado o prolongado, una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea), ingesta inadecuada de alimentos, omisión de comidas, consumo de alcohol, ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino, (p.ej. hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior), el tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 4.5). **Enfermedades intercurrentes.** Las enfermedades intercurrentes exigen una





intensificación del control metabólico. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina. **Anticuerpos antiinsulina.** La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia (ver sección 5.1). **Plumas a utilizar con Lantus 100 unidades/ml en cartuchos.** Lantus 100 unidades/ml en cartuchos sólo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reutilizable. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial. Los cartuchos de Lantus se deben utilizar únicamente con las siguientes plumas: JuniorSTAR que libera Lantus en incrementos de 0,5 unidades de dosis. ClickSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar y AllStar PRO que liberan Lantus en incrementos de 1 unidad de dosis. Estos cartuchos no se deben utilizar con ninguna otra pluma reutilizable, ya que la exactitud de la dosis está únicamente establecida con las plumas citadas. En su país, puede que solamente estén comercializadas algunas de estas plumas (ver secciones 4.2 y 6.6). **Manejo de la pluma precargada SoloStar.** Lantus SoloStar 100 unidades/ml en pluma precargada sólo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial (ver sección 4.2). Antes de usar SoloStar, se deben leer las instrucciones de uso incluidas en el prospecto cuidadosamente. SoloStar se tiene que utilizar, tal y como recomendando estas instrucciones de uso (ver sección 6.6). **Errores de medicación.** Se han notificado errores de medicación, en los cuales se han administrado de forma accidental otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en lugar de insulina glargina. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glargina y otras insulinas. **Combinación de Lantus con pioglitazona.** Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Lantus. Si se usa esta combinación, se deben observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina. Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se cuentan los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono amino-oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas. Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiazina, la somatotropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p.ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina) las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa. Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamida puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia. Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina o la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina glargina durante el embarazo en estudios clínicos controlados. Existe un elevado número de datos sobre mujeres embarazadas (datos en más de 1000 embarazos) que indican que insulina glargina no produce efectos adversos específicos sobre el embarazo, ni malformaciones específicas ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. El uso de Lantus se puede considerar durante el embarazo, en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado. Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir los resultados adversos asociados a hiperglucemia. Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia), siendo esencial un control cuidadoso de la glucosa. **Lactancia.** Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en niños/recién nacidos lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres en periodo de

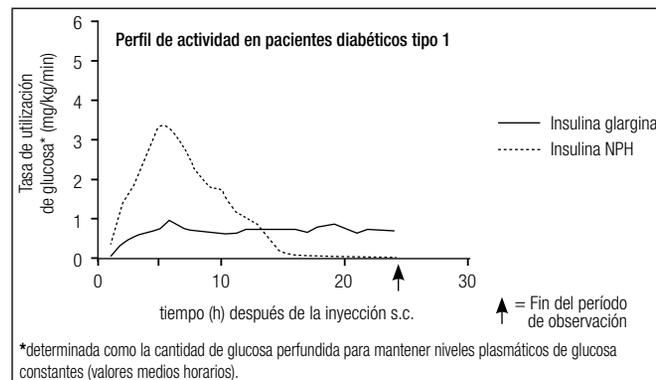
lactancia pueden necesitar ajustes en la dosis de insulina y en la dieta. **Fertilidad.** Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o utilizar máquinas). Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o utilizar máquinas en estas circunstancias. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La hipoglucemia (muy frecuente) que es por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$; muy raras: $<1/10.000$); no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia					
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia	
Trastornos oculares				Trastorno visual Retinopatía		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipohipertrofia	Lipoatrofia			Amiloidosis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el punto de inyección		Edema		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser potencialmente mortales. En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas (ver sección 4.4). **Trastornos del sistema inmunológico.** Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden acompañarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser potencialmente mortales. **Trastornos oculares.** Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino. La mejora a largo plazo del control



de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociado a un deterioro temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.* Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4). *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.* Reacciones en el punto de inyección que incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina, en el punto de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas. Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado. *Población pediátrica.* En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes (≤ 18 años) es similar al perfil de seguridad en adultos. Las notificaciones de reacciones adversas recibidas en la postcomercialización incluyeron relativamente más frecuentemente reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (rash, urticaria) en niños y adolescentes (≤ 18 años) que en adultos. No se dispone de datos de seguridad en estudios clínicos en niños menores de 2 años. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobre dosis. Síntomas.** La sobredosis de insulina puede dar lugar a hipoglucemia grave y, en ocasiones, de larga duración que puede ser potencialmente mortal. **Medidas.** Los episodios leves de hipoglucemia se pueden tratar normalmente con carbohidratos por vía oral, pudiéndose requerir ajustes de la dosis del medicamento, de las pautas dietéticas o del ejercicio físico. Los episodios más graves con coma, convulsiones o trastornos neurológicos se pueden tratar con glucagón intramuscular/subcutáneo o con solución glucosada concentrada por vía intravenosa. Puede ser necesaria una ingesta mantenida de carbohidratos y someter al paciente a observación porque la hipoglucemia puede recurrir con una aparente recuperación clínica. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada. Código ATC: A10AE04. **Mecanismo de acción.** La insulina glargina es un análogo de la insulina humana diseñado para que tenga baja solubilidad a un pH neutro. Es completamente soluble al pH ácido de la solución de inyección de Lantus (pH 4). Tras su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida es neutralizada, dando lugar a la formación de microprecipitados a partir de los cuales se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina, proporcionando un suave y predecible perfil de concentración/tiempo sin pico, con una duración de acción prolongada. La insulina glargina se metaboliza en 2 metabolitos activos M1 y M2 (ver sección 5.2). Unión al receptor de la insulina: estudios *in vitro* indican que la afinidad de la insulina glargina y sus metabolitos M1 y M2 por el receptor de la insulina humana, es similar a la de la insulina humana. Unión al receptor de IGF-1: la afinidad de la insulina glargina por el receptor de IGF-1 humano es aproximadamente de 5 a 8 veces mayor que la afinidad por dicho receptor de la insulina humana (pero aproximadamente de 70 a 80 veces menor que la afinidad del IGF-1 por el receptor de IGF-1), mientras que M1 y M2 se unen al receptor de IGF-1 con una afinidad ligeramente inferior en comparación con la insulina humana. La concentración terapéutica total de insulina (insulina glargina y sus metabolitos) encontrada en pacientes diabéticos tipo 1 fue marcadamente menor que la que sería necesaria para una ocupación semimáxima del receptor de IGF-1 y consecuentemente la activación de la vía mitogénica-proliferativa iniciada por el receptor de IGF-1. Las concentraciones fisiológicas de IGF-1 endógeno puede activar la vía mitogénica-proliferativa; sin embargo, las concentraciones terapéuticas encontradas en la terapia con insulina, incluida la terapia con Lantus, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas necesarias para activar la vía del IGF-1. La actividad principal de la insulina, incluida la insulina glargina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen los niveles de glucemia mediante la estimulación de la captación periférica de glucosa, especialmente por parte del músculo esquelético y del tejido adiposo, y la inhibición de la producción hepática de glucosa. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y estimula la síntesis de proteínas. En ciertos estudios clínicos farmacológicos, la insulina glargina y la insulina humana por vía intravenosa han demostrado ser equipotentes cuando se administran a las mismas dosis. Como ocurre con todas las insulinas, el curso temporal de acción de la insulina glargina puede verse afectado por el ejercicio físico y otras variables. En estudios de clamp euglucémico en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 1, el inicio de la acción de la insulina glargina subcutánea fue más lento que el de la insulina NPH humana, su perfil de acción fue suave y sin pico, y la duración de su efecto fue prolongada. El siguiente gráfico muestra los resultados de un estudio en pacientes:



La duración de acción más prolongada de la insulina glargina subcutánea está relacionada directamente con su menor tasa de absorción y respalda su administración una vez al día. El curso temporal de acción de la insulina y de los análogos de la insulina tales como la insulina glargina puede variar considerablemente en diferentes personas o dentro de la misma persona. En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o las respuestas de contrarregulación hormonal fueron similares tras la administración intravenosa de insulina glargina e insulina humana, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 1. En estudios clínicos se observaron anticuerpos que presentaban reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina, con la misma frecuencia tanto en los grupos de tratamiento con insulina-NPH como con insulina glargina. Los efectos de insulina glargina (administrado una vez al día) sobre la retinopatía diabética se evaluaron en un ensayo de 5 años de duración, abierto, controlado frente a insulina NPH (administrada 2 veces al día), en 1.024 pacientes con diabetes tipo 2, en los que se evaluó la progresión de retinopatía en tres o más grados en la escala del Estudio para el Tratamiento Precoc de la Retinopatía Diabética (ETDRS) mediante fotografía de fondo de ojo. No se han observado diferencias significativas en la progresión de la retinopatía diabética al comparar insulina glargina frente a insulina NPH. El estudio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) fue un estudio de diseño factorial 2x2, aleatorizado, multicéntrico realizado en 12.537 participantes con alto riesgo cardiovascular (CV) con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) (12% de los participantes) o diabetes mellitus tipo 2 tratados con ≤ 1 antihipertensivo oral (88% de los participantes). Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir insulina glargina (n = 6.264), titulada (ajustada) hasta alcanzar unos valores de Glucemia en ayunas (FPG) ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), o tratamiento estándar (n = 6.273). La primera de las dos variables principales de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte CV, infarto de miocardio (IM) no mortal, o ictus no mortal y la segunda variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la aparición de cualquiera de los primeros acontecimientos de la primera variable principal, o procedimientos de revascularización (coronaria, carótida o periférica) u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Las variables secundarias incluyen todas las causas de mortalidad y una variable compuesta microvascular. Insulina glargina no alteró el riesgo relativo de enfermedad CV y mortalidad CV cuando se comparó con el tratamiento estándar. No existieron diferencias entre insulina glargina y el tratamiento estándar para las dos variables principales; ni para cualquier componente de la variable compuesta; para la mortalidad por cualquier causa; o para el resultado microvascular. La dosis media de insulina glargina al final del estudio fue 0,42 U/kg. Al inicio los participantes tuvieron un valor medio de HbA1c de 6,4% y medianas de HbA1c durante el tratamiento que van del 5,9 al 6,4% en el grupo de insulina glargina, y 6,2% a 6,6% en el grupo de tratamiento estándar durante la duración del seguimiento. Las tasas de hipoglucemia grave (casos por 100 participantes/año de exposición) fueron 1,05 para insulina glargina y 0,30 para el grupo de tratamiento estándar y las tasas de hipoglucemia no grave fueron 7,71 para insulina glargina y 2,44 para el grupo de tratamiento estándar. Durante el transcurso de los 6 años del estudio, el 42% del grupo de insulina glargina no experimento ninguna hipoglucemia. En la última visita del tratamiento, hubo un incremento medio del peso corporal desde el valor basal de 1,4 kg en el grupo de insulina glargina y un decrecimiento medio de 0,8 kg en el grupo de tratamiento estándar. **Población pediátrica.** En un ensayo clínico controlado, aleatorizado, en pacientes pediátricos (de edades comprendidas entre 6 y 15 años) con diabetes tipo 1 (n = 349) en tratamiento durante 28 semanas con un régimen de insulina basal en bolus donde se utilizó insulina regular humana antes de cada comida. Se administró





insulina glargina una vez al día a la hora de acostarse e insulina humana NPH una o dos veces al día. En ambos grupos de tratamiento se observaron efectos similares sobre glucohemoglobina y la incidencia de hipoglucemia sintomática, sin embargo la glucosa plasmática en ayunas disminuyó más con respecto a los valores basales en el grupo de insulina glargina que en el grupo de NPH. También apareció menos hipoglucemia grave en el grupo de insulina glargina. Ciento cuarenta y tres pacientes tratados con insulina glargina en este estudio continuaron en tratamiento con insulina glargina en una extensión del estudio sin controlar, con una duración media de seguimiento de 2 años. No se observaron nuevas señales de seguridad durante esta extensión de tratamiento con insulina glargina. Un estudio cruzado que compara insulina glargina más insulina lispro con insulina humana regular más NPH (cada tratamiento se administró durante 16 semanas en orden aleatorio) se realizó también en 26 adolescentes de 12 a 18 años, con diabetes tipo 1. Como en el estudio pediátrico descrito anteriormente, la reducción de la glucosa plasmática en ayunas con respecto a los valores basales fue mayor en el grupo de insulina glargina que en el grupo de NPH. Los cambios de HbA1c con respecto a los valores basales fueron similares en ambos grupos de tratamiento; sin embargo los niveles de glucosa en sangre registrados durante la noche fueron significativamente más altos en el grupo de insulina glargina/lispro que en el grupo NPH/regular, con un nadir medio de 5,4 mM versus 4,1mM. Con respecto a las incidencias de hipoglucemia nocturnas fueron del 32 % en el grupo insulina glargina/lispro versus 52% en el grupo NPH/regular. Un estudio de grupos paralelos se realizó en 125 niños con diabetes mellitus tipo 1 de edades comprendidas entre 2 y 6 años durante 24 semanas, comparando insulina glargina administrada una vez al día por la mañana con insulina NPH administrada una o dos veces al día como insulina basal. Ambos grupos recibieron insulina en bolos antes de las comidas. El objetivo primario de demostrar la no inferioridad de la insulina glargina frente a NPH en todas las hipoglucemias no se alcanzó y hubo una tendencia al incremento de las hipoglucemias con insulina glargina [ratio tasa insulina glargina: NPH (95% CI) = 1,18 (0,97 – 1,44)]. La glicohemoglobina y variabilidades de glucosa fueron comparables en ambos grupos de tratamiento. No se observaron nuevos signos de seguridad en este estudio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas. En sujetos sanos y en pacientes diabéticos, las concentraciones séricas de insulina indicaron una absorción más lenta y mucho más prolongada y mostraron la ausencia de pico tras la inyección subcutánea de insulina glargina en comparación con la insulina NPH humana. Las concentraciones fueron así consistentes con el perfil temporal de la actividad farmacodinámica de la insulina glargina. El gráfico anterior muestra los perfiles de actividad en función del tiempo de la insulina glargina y de la insulina NPH. La inyección de insulina glargina una vez al día alcanza niveles de estado estacionario 2-4 días después de la primera dosis. Cuando se administraron por vía intravenosa la semivida de eliminación de la insulina glargina y de la insulina humana eran comparables. Después de la inyección subcutánea de Lantus en pacientes diabéticos, la insulina glargina es metabolizada rápidamente en la terminación carboxil de la cadena Beta con la formación de dos metabolitos activos, M1 (21A-Gly-insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr insulina). El principal compuesto circulante en plasma, es el metabolito M1. La exposición a M1 incrementa con la dosis administrada de Lantus. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de Lantus se basa principalmente en la exposición a M1. En la mayoría de los sujetos no se detectaron insulina glargina y su metabolito M2 y cuando fueron detectados, sus concentraciones fueron independientes de la dosis administrada de Lantus. En ciertos estudios clínicos, los análisis de subgrupos basados en la edad y el sexo no indicaron diferencia alguna en la seguridad ni en la eficacia en pacientes tratados con insulina glargina en comparación con toda la población del estudio. Población pediátrica. La farmacocinética se evaluó en un estudio clínico en niños de 2 años a menores de 6 años con diabetes mellitus tipo 1 (ver sección 5.1). Los niveles en plasma de insulina glargina y sus principales metabolitos M1 y M2 se midieron en niños tratados con insulina glargina, mostrando patrones de concentración plasmática similares a los encontrados en adultos y sin mostrar evidencia de acumulación de insulina glargina o sus metabolitos con dosificación crónica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes. Cartucho y pluma precargada SoloStar. Cloruro de zinc; Metacresol; Glicerol; Ácido clorhídrico (para ajustar el pH); hidróxido de sodio (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables. Vial de 10 ml. Cloruro de zinc; Metacresol; Glicerol; Ácido clorhídrico (para ajustar el pH); Polisorbato 20; Hidróxido de sodio (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un vial. Es importante asegurar que las jeringas no contengan vestigios de ningún otro material.

6.3 Período de validez. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un vial. Vial de 10 ml. 3 años. Período de validez tras la primera utilización del vial. Vial de 10 ml. El medicamento puede conservarse durante un máximo de 4 semanas por debajo de 30°C y protegido de la luz y el calor directo. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Se recomienda anotar en la etiqueta la fecha de la primera utilización del vial. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un cartucho, Lantus SoloStar 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada 3 años.

Período de validez tras la primera utilización del cartucho o la pluma. El medicamento puede conservarse durante un máximo de 4 semanas por debajo de 30°C y protegido de la luz y el calor directo. La pluma que contenga un cartucho en su interior o las plumas que se están utilizando no deben guardarse en la nevera. La tapa de la pluma se debe volver a colocar después de cada inyección para protegerla de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación. Viales sin abrir, cartuchos sin abrir y plumas SoloStar sin usar. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del compartimento del congelador o de un acumulador de frío. Conservar el vial, el cartucho o la pluma precargada SoloStar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Viales abiertos, cartuchos en uso o plumas SoloStar en uso. Para las condiciones de conservación, tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un vial. Vial de 10 ml. Vial de vidrio incoloro de tipo 1 con una cápsula con pestaña (aluminio), un tapón (tipo 1, caucho laminado de polipropileno y bromobutilo) y una cubierta extraíble (polipropileno) que contiene 10 ml de solución. Envases de 1 vial. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un cartucho. Cartucho de vidrio incoloro de tipo 1 con un émbolo negro (caucho de bromobutilo) y una cápsula con pestaña (aluminio) con un tapón (caucho de bromobutilo o laminado de polipropileno y bromobutilo) que contiene 3 ml de solución. Envase de 5 cartuchos. Lantus SoloStar 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada. Cartucho de vidrio incoloro de tipo 1 con un émbolo negro (caucho de bromobutilo) y una cápsula con pestaña (aluminio) con un tapón (caucho de bromobutilo o laminado de polipropileno y bromobutilo) que contiene 3 ml de solución. Los cartuchos están sellados en un inyector de pluma desechable. Las agujas no se incluyen en el estuche. Envases de 5 plumas precargadas SoloStar.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Hay que inspeccionar Lantus antes de usarlo. Sólo se debe usar si la solución es transparente, incolora, carece de partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia acuosa. Dado que Lantus es una solución, no necesita disolución antes de su uso. Lantus no debe mezclarse con otro insulina o diluirse. La mezcla o dilución puede cambiar su tiempo/perfil de acción y la mezcla puede formar precipitados. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glargina y otras insulinas (ver sección 4.4). Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un cartucho. Pluma de insulina. Lantus 100 unidades/ml en cartuchos sólo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reutilizable. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial. Los cartuchos de Lantus se deben utilizar únicamente con las plumas: ClickSTAR, Autopen 24, Tactipen, AllSTAR, AllSTAR PRO o JuniorSTAR (ver secciones 4.2 y 4.4). En su país, puede que solamente estén comercializadas algunas de estas plumas. La pluma debe utilizarse tal y como se recomienda en la información facilitada por el fabricante del dispositivo. Las instrucciones del fabricante para el uso de la pluma se deben seguir cuidadosamente al cargar el cartucho, insertar la aguja y administrar la inyección de insulina. Si la pluma de insulina está dañada, o no funciona correctamente (debido a defectos mecánicos), se debe desechar y utilizar una pluma de insulina nueva. Cartucho. Antes de su inserción en la pluma, el cartucho se debe mantener a temperatura ambiente durante 1 o 2 horas. Antes de la inyección se deben eliminar del cartucho las burbujas de aire que se formen (véanse las instrucciones de uso de la pluma). Los cartuchos vacíos no se deben rellenar. Lantus SoloStar 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada. Lantus SoloStar 100 unidades/ml en pluma precargada sólo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial (ver secciones 4.2 y 4.4). Antes del primer uso, la pluma se debe conservar a temperatura ambiente durante 1 o 2 horas. Las plumas vacías nunca se deben reutilizar y se deben desechar de forma segura. Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, cada pluma se debe utilizar exclusivamente por un solo paciente. Antes de utilizar la pluma precargada, se deben leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D65926 Frankfurt am Main, Alemania.

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un vial EU/1/00/134/012; Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un cartucho EU/1/00/134/006; Lantus SoloStar 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada EU/1/00/134/033.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. Fecha de la primera autorización: 9 de junio de 2000. Fecha de la última renovación: 17 de febrero de 2015.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. Agosto 2020. **Representante local: Sanofi-Aventis S.A., calle Rosselló i Porcel, 21, 08016, Barcelona (España).** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Lantus SoloStar 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada, 5 plumas de 3 ml CN 700603.9, PVP 55,48 €, PVP IVA: 57,70 €. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un cartucho, 5 cartuchos de 3 ml, CN 901579.4, PVP: 55,48 € PVP IVA: 57,70 €. Lantus 100 unidades/ml solución inyectable en un vial, 1 vial de 10 ml CN 831453.9, PVP 36,99 € PVP IVA: 38,47 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de Larga Duración. Financiados por SNS. Aportación reducida. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**

Bibliografía

1. Ficha técnica Toujeo®. 2. Becker RH, *et al.* New insulin glargine 300 Units · mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL-1. *Diabetes Care.* 2015;38(4):637-43. 3. Owens DR, *et al.* Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):104-19. 4. Didac M *et al.* Hramiak I. Second-Generation Insulin Analogues – a Review of Recent Real-World Data and Forthcoming Head-to-Head Comparisons. *Eur Endocrinol.* 2018 May; 14(Suppl1): 2–9. 5. Ficha técnica Lantus®. 6. Ficha técnica Apidra®. 7. Becker RH *et al.* *Diabetes Obes Metab* 2009, 11 (1):60-8. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: standards of medical care in diabetes - 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl. 1):S125-S143. 9. *Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2020, ADA.* *Diabetes Care* 2020 Jan; 43(Supplement 1): S77-S88. 10. Dreyer M, *et al.* Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2005;37:702-7. 11. DeWitt DE, *et al.* Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Scientific review. *JAMA.* 2003;289(17):2254-64. 12. Barrio Castellanos R, Ros Pérez P. Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: insulinoterapia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:77-89. 13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1). 14. Davies MJ, *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461-2498. 15. Katsiki N, Ferrannini E, Mantzoros C. New American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) guidelines for the pharmacotherapy of type 2 diabetes: Placing them into a practicing physician's perspective. *Metabolism.* 2020 Jun;107:154218. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154218. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32222374. 16. Borrás JG *et al.* Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(S1):1-8. 17. Bergenstal RM, *et al.* Adjust to target in type 2 diabetes. Comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1305-10. 18. Ficha técnica Aspart®. 19. Ficha técnica Lispro®. 20. Ficha técnica Fiasp®. 21. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728-42. 22. Bergenstal RM, *et al.* Adjust to target in type 2 diabetes. Comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1305-10. 23. Gomis R, *et al.* Improving metabolic control in sub-optimally controlled subjects with Type 1 diabetes: Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(1):84-91. 24. Davies M, *et al.* Improvement of glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1282-8. 25. Bergenstal RM, *et al.* Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. *Diabetes Care.* 2017;40(4):554-560. 26. Yki-Jarvinen H, *et al.* New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care.* 2014;37(12):3235-43. 27. Bolli GB, *et al.* New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucoselowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):386-94. 28. Ritzel R, *et al.* Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(9):859-67. 29. Ritzel R, *et al.* A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1672-1680. 30. Escalada F, *et al.* Glycaemic control and hypoglycaemia benefits with insulin glargine 300 U/ml extend to people with type 2 diabetes and mild-to-moderate renal impairment. *Obes Metab.* 2018;13. <https://doi.org/10.1111/dom.13470>. 31. Perez *et al.* Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) during hospitalization and therapy intensification at discharge in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes: results of the phase IV COBALTA trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020.Sep;8(1):e001518. 32. Pasquel FJ, *et al.* A Randomized Controlled Trial Comparing Glargine U300 and Glargine U100 for the Inpatient Management of Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes: Glargine U300 Hospital Trial. *Diabetes Care.* 2020 Jun;43(6):1242-1248. 33. Rosenstock J, *et al.* More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2147-2154. 34. Heise T, *et al.* Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diab Obes Metab* 2007;9:746-753. 35. Arnolds S, *et al.* Insulin glulisine has a faster onset of action compared with insulin aspart in healthy volunteers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:662-664. 36. Becker RH, *et al.* Insulin glulisine, a new rapidacting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:435-43. 37. Bolli GB, *et al.* Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 2011;13(3):251-257. 38. Garg SK, *et al.* Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. *Endocr Pract.* 2005;11(1):11-7. 39. Bando Y, *et al.* Efficacy and Safety of Insulin Glulisine in Intensive Insulin Therapy: Bolus Insulin Adjust Nice Control by apidRA Study (BANDRA Study). *Journal of Diabetes Mellitus* 2015;5:28-35. 40. Urakami T, *et al.* Efficacy and safety of switching to insulin glulisine from other rapidacting insulin analogs in children with type 1 diabetes. *J Diabetes Invest* 2015;6:87-90. 41. Información sobre los productos incluidos en la Prestación Farmacéutica del SNS (dispensables a través de oficinas de farmacia). Ministerio de Sanidad - Gobierno de España. [Consultado el 2 de Marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/nomenclator.do> 42. Ficha técnica Insulatard®. 43. Ficha técnica Humulina NPH®. 44. Ficha técnica Levemir®. 45. Ficha técnica Abasaglar®. 46. Ficha técnica Semglee®. 47. Ficha técnica Tresiba®. 48. Cheng A *et al.* Differentiating Basal Insulin Preparations: Understanding How they Work Explains why they are different. *Adv Ther* (2019) 36:1018–1030. 49. Ficha técnica Actrapid®. 50. Ficha técnica Humulina Regular®. 51. Ficha técnica Lymjjev®. 52. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Care in Diabetes –2023; *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S216-S229. 53. Gómez-Huelgas R, *et al.* Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp.* 2018;218(2):74-88.